

(11) Número de Publicação: **PT 1888584 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 471/14 (2007.10) **A61K 31/437** (2007.10)

A61P 35/00 (2007.10) **A61P 17/06** (2007.10)

A61P 11/06 (2007.10) **A61P 19/02** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2006.05.09**

(30) Prioridade(s): **2005.05.10 US 679692 P**
2006.05.08 US 430215

(43) Data de publicação do pedido: **2008.02.20**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.04.21**
118/2010

(73) Titular(es):

BRYSTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON, NJ 08543-4000

US

(72) Inventor(es):

STEVEN H. SPERGER
JAGABANDHU DAS
WILLIAM J. PITTS
JAMES KEMPSON
JUNQING GUO

US

US

US

US

US

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS TRICÍCLICOS À BASE DE 1,6-DI-HIDRO-1,3,5,6- TETRAAZA-AS-INDACENO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, ENQUANTO INIBIDORES DA ACTIVIDADE DA ENZIMA IKK**

(57) Resumo:

RESUMO

"COMPOSTOS TRICÍCLICOS À BASE DE 1,6-DI-HIDRO-1,3,5,6-TETRAAZA-AS-INDACENO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, ENQUANTO INIBIDORES DA ACTIVIDADE DA ENZIMA IKK"

A presente invenção proporciona composto tricíclicos que satisfazem a fórmula estrutural (I), em que os símbolos R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 possuem as significações aqui definidas. A presente invenção proporciona ainda composições farmacêuticas que compreendem tais compostos, bem como a utilização de tais compostos para o tratamento de doenças inflamatórias e imunes.

DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS TRICÍCLICOS À BASE DE 1,6-DI-HIDRO-1,3,5,6-TETRAAZA-AS-INDACENO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, ENQUANTO INIBIDORES DA ACTIVIDADE DA ENZIMA IKK"

Campo da invenção

A invenção diz respeito a compostos tricíclicos à base de 1,6-di-hidro-1,3,5,6-tetraaza-as-indaceno, a métodos para a utilização dos compostos para o tratamento de doenças inflamatórias, doenças imunes e cancro e a composições farmacêuticas que os contêm.

Antecedentes da invenção

O factor da necrose tumoral (TNF- α) é uma citocina potente que possui propriedades pró-inflamatórias que é libertada por muitos tipos de células quando estimuladas. Há estudos que demonstraram a relação entre níveis elevados de TNF- α e diversas doenças, tais como choque séptico, hematopoiese, tumores e distúrbios inflamatórios do sistema nervoso central, incluindo encefalite por VIH, malária cerebral e meningite. Além disso, há determinadas doenças neurodegenerativas, tais como a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e a doença de Creutzfeldt-Jacob, que também foram já associadas a um aumento nos níveis de TNF- α . Veja-se, e.g., Arvin et al., "The Role of Inflammation and Cytokines in Brain Injury", Neuroscience and Biobehavioral Reviews, Vol. 20, N°. 3 (1996), págs. 445-452. Recentemente, agentes que inibem a acção de TNF- α demonstraram utilidade clínica em diversas doenças, tais

como artrite reumatóide, psoríase e doença inflamatória do intestino. Veja-se, e.g., Keating, *et al.* "Infliximab: An Updated Review of its use in Crohn's Disease and Rheumatoid Arthritis", *BioDrugs*, Vol- 16, (2002) págs. 111-148, e Hanns-Martin, *et al.* "Perspectives for TNF-alpha-targeting Therapies". *Arthritis Res.*, Vol. 4. Sup. 3 (2002) págs. 17-24.

Em consequência, foram já pesquisadas e desenvolvidas diversas classes de fármacos para inibir a produção de TNF- α , tanto ao nível transcricional como ao nível de tradução, v.g., corticosteróides, rolipram (um inibidor de fosfodiesterase IV que suprime a síntese de ARNm de TNF- α), calfostina e fármacos anti-inflamatórios que suprimem as citoquina de tipo imidazol (CSAID ou inibidores P-38). Estes fármacos são úteis para o tratamento de diversas doenças. Veja-se Dinarello, "Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines During Inflammation: Experimental and Clinical Findings", revisão, Vol. 0393-974X (1997), págs. 91-103.

Recentemente, voltou-se a atenção para o papel de factor nuclear κB (NF- κB) na via de activação que origina a produção de TNF- α e de outras citoquinas inflamatórias e produtos genéticos. Para além do TNF- α , o NF- κB está implicado na regulação de diversos genes implicados na função imunitária e de inflamação. Tais incluem as citoquinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-2R α e GM-CSF, as quimoquinas IL-8, MCP-1 (CCR2) e RANTES, as moléculas de adesão, a molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1), a molécula 1 de adesão celular vascular (VCAM-1) e a E-selectina, a metaloproteinase-1 de matriz de protease (MMP-1), MMP-9 e MMP-13, e as enzimas ciclooxygenase-2 anti-

inflamatórias (COX-2), iNOS e cPLA₂. Assim, a inibição de NF-κB e/ou da sua via de activação proporciona um meio para o tratamento de diversas doenças, incluindo doenças auto-imunes, doenças inflamatórias, doença de Alzheimer, aterosclerose, oncogénese e semelhantes, utilizando diversas formas de acção (isto é, redução de citocinas, redução de quimoquinas, redução da expressão de moléculas de adesão, diminuição da expressão de determinadas proteases implicadas em processos de doenças inflamatórias e imunes e diminuição da produção de enzimas que produzem mediadores pró-inflamatórios), os quais foram implicados na progressão de diversas doenças. Veja-se, e.g., Baldwin, "The NF-κB e IκB Proteins: New Discoveries and Insights", *Annual Rev. Immunol.*, Vol. 14 (1996), págs. 649-81; veja-se também Christman *et al.*, "Impact of Basic Research on Tomorrow's Medicine, The Role of Nuclear Factor-κB in Pulmonary Diseases", *Chest*, Vol. 117 (2000), págs. 1482-87, e Roshak, *et al.*, "Small-molecule Inhibitors of NF-κB for the Treatment of Inflammatory Joint Disease". *Current Opinion in Pharmacol.*, Vol. 2 (2002), págs. 316-321.

Também foi prestada atenção suplementar à inibição de NF-κB e/ou à sua via de activação para proporcionar meios para o tratamento de cancro. Os genes de medeiam a tumorigénese ou as metástases tumorais são regulados pelo NF-κB. Além disso, sabe-se que o NF-κB é activado por carcinogénicos e por promotores tumorais. Veja-se, v.g., Karin *et al.*; "2NF-κB in Cancer: From Innocent Bystander to Major Culprit", *Nature Rev. Cancer.*, Vol. 2 (2002), págs. 301-310; veja-se também Bharti *et al.*; "Nuclearfactor-kappa B and cancer: its role in prevention and therapy", em *Biochem. Pharmacol.*, págs. 883-888.

A I κ B é uma proteína citoplásmica que controla a actividade do NF- κ B, retendo o NF- κ B no citoplasma. A I κ B é fosforilada pela I κ B-cinase (IKK), que apresenta duas isoformas, a IKK- α ("IKK-1") e a "IKK- β " ("IKK-2"). Quando a IKK fosforila a I κ B, o NF- κ B é rapidamente libertado do citoplasma para a célula. Aquando da libertação para a célula, dá-se a translocação do NF- κ B para o núcleo, onde se liga aos promotores de muitos genes e regula positivamente a transcrição dos genes pró-inflamatórios. Assim, os inibidores de IKK-1 e/ou IKK-2 evitariam a translocação de NF- κ B para o núcleo e evitariam a transcrição dos produtos genéticos anti-inflamatórios descritos antes. Por exemplo, veja-se Burke, et al. "BMS 345541 is a Highly Selective Inhibitor of I κ B Kinase that Binds at an Allosteric Site of the Enzyme and Blocks NF- κ B dependent. Transcription in Mice". J. Biol. Chem. Vol. 278, (2003), págs. 1450-1456.

Os efeitos terapêutico de glucocorticóides são mediados, parcialmente, pela sua aptidão para inibir a actividade de NF- κ B por dois mecanismos, isto é, por meio do aumento dos níveis e proteína I κ B e por inibição de subunidades de NF- κ B. Os efeitos secundários prejudiciais de glucocorticóides (tais como osteoporose, hiperglicemia, redistribuição de gordura, etc.) foram já descritos como resultado da interacção de glucocorticóides com o receptor glucocorticóide (GRUPO) ou com o elemento de resposta glucocorticóide (GRE). Por exemplo, veja-se Schacke, et al. "Mechanisms Involved in the Side Effects of Glucocorticoids", Pharmacol, and Therapeutics, Vol. 96 (2002) págs. 23-43. Assim, os inibidores de IKK-1 e/ou de IKK-2 deverão apresentar grande parte dos efeitos benéficos

dos glucocorticóides com um perfil de efeitos secundários bastante melhorado.

No documento WO 2004/106293 encontram-se descritos diversos compostos tricíclicos com base em pirazolopurina para utilização no tratamento de doenças inflamatórias e imunes.

Conforme poderá ser apreciado, os especialistas na matéria irão continuar a procurar desenvolver novos compostos e composições que apresentem uma maior eficácia, biodisponibilidade e solubilidade e que apresentem menos efeitos secundários e/ou que proporcionem ao médico e ao paciente uma escolha em termos de opções de tratamento. Em, particular, na área da resposta imune, os indivíduos respondem de forma diferente em função do tipo de tratamento e do agente químicos utilizados. Os mecanismos de acção continuam a ser estudados para auxiliar a compreensão da resposta imune e para o desenvolvimento de compostos que sejam eficazes para o tratamento de distúrbios inflamatórias e de distúrbios associados a estados imunes.

Descrição abreviada da invenção

Em consequência, são aqui apresentados novos inibidores da actividade da enzima IKK ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

São aqui descritas composições farmacêuticas que compreendem um veículo farmacologicamente aceitável e uma quantidade terapêuticamente eficaz pelo menos de um dos compostos da presente invenção ou dos seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Além disso, a presente invenção descreve um novo processo e intermediários para a preparação dos sistemas heterocíclicos descritos no presente documento.

A presente invenção diz respeito a um composto de fórmula estrutural I utilizável num método para o tratamento de distúrbios seleccionados entre artrite reumatóide, asma, doença inflamatória do intestino, doença pulmonar obstrutiva crónica, psoríase e cancro, o qual consiste em administrar a um hospedeiro, que necessite de tal tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz pelo menos de um dos compostos da presente invenção ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção diz respeito a um composto de fórmula estrutural (I) utilizável num método para o tratamento de doenças inflamatórias, o qual consiste em administrar a um hospedeiro, que necessite de tal tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz pelo menos de um dos compostos da presente invenção ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável.

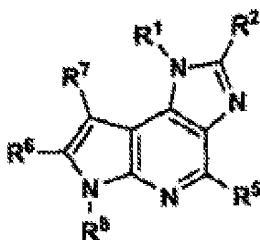
A presente invenção diz respeito a um composto de fórmula estrutural (I) utilizável num método para o tratamento de doenças imunes, o qual consiste em administrar a um hospedeiro, que necessite de tal tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz pelo menos de um dos compostos da presente invenção ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Além do mais, a invenção diz ainda respeito a novos compostos utilizáveis em terapêutica, de preferência para o tratamento de distúrbios seleccionados entre artrite reumatóide, asma, doença inflamatória do intestino, doença pulmonar obstrutiva crónica, psoríase e cancro, ou

utilizável para o tratamento de doenças inflamatórias ou utilizável para o tratamento de doenças imunes.

Além do mais, a presente invenção descreve a utilização de novos compostos para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças inflamatórias e cancro.

Estas e outras características, as quais se irão tornar evidentes durante a descrição minuciosa seguinte, foram alcançadas pela descoberta dos inventores que os compostos de fórmula estrutural (I):



(I)

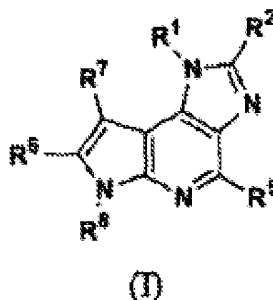
ou seus estereoisómeros ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, em que os símbolos R^1 , R^2 , R^5 , R^6 e R^7 que possuem as significações a seguir definidas, são inibidores eficazes da actividade de IKK.

Descrição abreviada dos desenhos

A figura 1 mostra a estrutura cristalina do composto do exemplo nº A228.

Descrição minuciosa das variantes

A invenção diz respeito a compostos de fórmula estrutural (I), os quais são úteis para o tratamento de doenças inflamatórias ou imunes ou cancro:



ou seus sais, em que

o símbolo R^1 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3), alcenilo (C_2-C_3) e alcinilo (C_2-C_3);

o símbolo R^2 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, halo, alquilo, alcenilo, alcinilo e perfluoroalquilo;

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre

(a) hidrogénio e halo,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo e haloalquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, se a valência assim o permitir, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

(c) $-OR^{11}$, $-SR^{11}$ e $-NR^3R^4$;

os símbolos R^3 e R^4 representam um grupo seleccionado independentemente entre

(a) hidrogénio,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, se a valência assim o permitir, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

(c) $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-N(R^{12})C(O)R^{14}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{14}$, $-N(R^{12})SO_2R^{14}$, $-N(R^{12})C(O)NR^{12a}R^{13}$, $-N(R^{12})SO_2NR^{12a}R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-SO_2R^{14}$ ou $-SO_2NR^{12}R^{13}$;

(d) os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;
o símbolo R^6 representa

(a) alquilo, alcenilo, alcinilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1f} ;
cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(b) $-SR^{7a}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{8b}R^{9b}$, $C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$;

o símbolo R^7 representa

(a) hidrogénio, halo ou ciano,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1c} , Z^{2c} e Z^{3c} ou

o símbolo R^{7a} representa um grupo seleccionado independentemente entre

(a) hidrogénio ou

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1c} , Z^{2c} e Z^{3c} ;

o símbolo R^8 representa

(a) hidrogénio,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(c) $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{8b}R^{9b}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$;

cada um dos símbolos R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} e R^{9b} representa independentemente

(a) hidrogénio,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ;

(c) os símbolos R^{8a} e R^{9a} , considerados em conjunto com ao átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ou

(d) os símbolos R^{8b} e R^{9b} , considerados em conjunto com ao átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

o símbolo R^{10} , em cada caso, representa independentemente alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ;

os símbolos R^{11} , R^{12} , R^{12a} e R^{13} representam independentemente

(a) hidrogénio ou

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1c} , Z^{2c} e Z^{3c} ;

o símbolo R^{14} representa um grupo alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1c} , Z^{2c} e Z^{3c} ;

os radicais Z^{1a-1e} , Z^{2a-2c} e Z^{3a-3c} são substituintes facultativos seleccionados independentemente, em cada caso, entre $-W^1-V^1$; $-W^2-V^2$; $-W^3-V^3$; $-W^4-V^4$; $-W^5-V^5$;

em que os símbolos W^{1-5} representam independentemente

(1) uma ligação

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais V^{1-5} ou em que os radicais V^{1-5} são seleccionados independentemente entre

(1) H

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários grupos (3) a (28) dos radicais V^{1-5} ;

(3) $-U^1-O-Y^5$,

(4) $-U^1-S-Y^5$,

(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^5$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,

(6) $-U^1-SO_3-H$ ou $-U^1-S(O)_tY^5$,

(7) $-U^1-halo$,

(8) $-U^1-ciano$,

(9) $-U^1-nitro$,

(10) $-U^1-NY^2Y^3$,

(11) $-U-N(Y^4)-C(O)-Y^1$,

(12) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-Y^1$,

(13) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$,

(14) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-C(O)-NY^2Y^3$,

(15) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-C(O)-OY^5$,

(16) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-NY^2Y^3$,

- (17) $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$,
- (18) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$,
- (19) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$,
- (20) $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$,
- (21) $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$,
- (22) $-U^1-OC(O)-OY^5$,
- (23) $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$,
- (24) $-U^1-(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$,
- (25) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$,
- (26) $-U^1-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$,
- (27) oxo;
- (28) $-U^1-Y^5$;

o radical Z^{1f} , em cada caso, representa um grupo seleccionado independentemente entre

(1) cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, facultativamente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários grupos (2) e (25) do radical Z^{1f} ;

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo;

(3) $-U^1-O-Y^5$,

(4) $-U^1-S-Y^5$,

(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^5$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,

(6) $-U^1-SO_3-H$ ou $-U^1-S(O)_tY^5$,

(7) $-U^1-halo$,

(8) $-U^1-ciano$,

(9) $-U^1-nitro$,

- (10) $-U^1-NY^2Y^3$,
- (11) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$,
- (12) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-Y^1$,
- (13) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$,
- (14) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-NY^2Y^3$,
- (15) $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$,
- (16) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$,
- (17) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$,
- (18) $-U^1C(O)-NY^2Y^3$,
- (19) $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$
- (20) $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$,
- (21) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$,
- (22) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$,
- (23) $-U^1-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$,
- (24) oxo;
- (25) $-U^1-Y^5$;

o radical V^{1a} é seleccionado independentemente entre hidrogénio, alquilo, $-CN$, $-C(O)Y^1$, $-S(O)_2Y^5$, $-C(O)NY^2Y^3$, $S(O)_2NY^2Y^3$;

os símbolos Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5

(1) representam independentemente hidrogénio, alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^4 , Z^5 e Z^6 ou

(2) os símbolos Y^2 e Y^3 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e

independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^4 , Z^5 e Z^6 ou

(4) os símbolos Y^2 e Y^3 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo $-N=CY^6Y^1$, em que cada um dos símbolos Y^6 e Y^7 representa independentemente H ou alquilo e os radicais Z^4 , Z^5 e Z^6 são substituintes facultativos seleccionados, em cada caso, independentemente entre

(1) H

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo;

(3) $-U^1-O-Y^{5a}$,

(4) $-U^1-S-Y^{5a}$,

(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)t-Y^{5a}$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,

(6) $-U^1-SO_3-H$ ou $-U^1-S(O)tY^{5a}$,

(7) $-U^1-halo$,

(8) $-U^1-ciano$,

(9) $-U^1-nitro$,

(10) $-U^1-NY^{2a}Y^{3a}$,

(11) $U^1-N(Y^{4a})-C(O)-Y^{1a}$,

(12) $U^1-N(Y^{4a})-C(S)-Y^{1a}$,

(13) $-U^1-N(Y^{4a})-C(O)-NY^{2a}Y^{3a}$,

(14) $-U^1-N(Y^{4a})-C(S)-NY^{2a}Y^{3a}$,

(15) $U^1-N(Y^{4a})-C(O)O-Y^{5a}$,

(16) $-U^1-N(Y^{4a})-S(O)_2-Y^{1a}$,

(17) $-U^1-N(Y^{4a})-S(O)_2-NY^{2a}Y^{3a}$,

(18) $-U^1-C(O)NY^{2a}Y^{3a}$,

(19) $-U^1-OC(O)-NY^{2a}Y^{3a}$,

- (20) $-U^1-S(O)_2-N(Y^{4a})-Y^{1a}$,
 (21) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1b})-NY^{2a}Y^{3a}$,
 (22) $-U^1-N(Y^{4a})-C(=NV^{1b})-Y^{1a}$,
 (23) $-U^1-C(=NV^{1b})-NY^{2a}Y^{3a}$,
 (24) oxo;
 (25) $-U^1-Y^{5a}$;

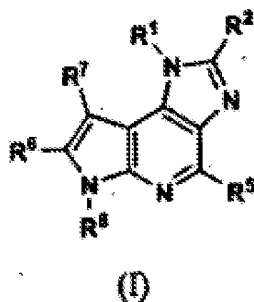
o radical V^{1b} é seleccionado independentemente entre hidrogénio, alquilo, $-CN$, $-C(O)Y^{1a}$, $-S(O)_2Y^{5a}$, $S(O)NY^{2a}Y^{3a}$; os símbolos Y^{1a} , Y^{2a} , Y^{3a} , Y^{4a} e Y^{5a}

representam independentemente hidrogénio, alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo;

o símbolo U^1 representa independentemente

- (1) uma ligação dupla,
 (2) alquileno,
 (3) alcenileno ou
 (4) alquinileno.

A invenção diz respeito a compostos de fórmula estrutural (I), os quais são úteis para o tratamento de doenças inflamatórias ou imunes ou cancro:



seus enantiómeros, diastereómeros, sais e solvatos, em que

o símbolo R^1 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3), alcenilo (C_2-C_3) e alcinilo (C_2-C_3);

o símbolo R^2 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, halo, alquilo, alcenilo, alcinilo e haloalquilo;

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre

(a) hidrogénio e halo,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo e haloalquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, se a valência assim o permitir, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

(c) $-OR^{11}$, $-SR^{11}$ e $-NR^3R^4$;

os símbolos R^3 e R^4 representam um grupo seleccionado independentemente entre

(a) hidrogénio,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, se a valência assim o permitir, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

(c) $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-N(R^{12})C(O)R^{14}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{14}$, $-N(R^{12})SO_2R^{14}$, $-N(R^{12})C(O)NR^{12a}R^{13}$, $-N(R^{12})SO_2NR^{12a}R^{13}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-SO_2R^{14}$ ou $-SO_2NR^{12}R^{13}$;

(d) os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 ou 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

o símbolo R^6 representa

(a) alquilo, alcenilo, alcinilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1f} ; cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(b) $-SR^{7a}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{8b}R^{9b}$, $C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$;

o símbolo R^7 representa

(a) hidrogénio, halo ou ciano,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1c} , Z^{2c} e Z^{3c} ou

os símbolos R^{7a} e R^{7b} representam independentemente

(a) hidrogénio ou

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1c} , Z^{2c} e Z^{3c} ;

o símbolo R^8 representa

(a) hidrogénio,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(c) $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{8b}R^{9b}$, $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$;

cada um dos símbolos R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} e R^{9b} representa independentemente

(a) hidrogénio,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ;

(c) os símbolos R^{8a} e R^{9a} , considerados em conjunto com ao átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ou

(d) os símbolos R^{8b} e R^{9b} , considerados em conjunto com ao átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

o símbolo R^{10} , em cada caso, representa independentemente alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo,

os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ;

os símbolos R^{11} , R^{12} , R^{12a} e R^{13} representam independentemente

(a) hidrogénio ou

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1e} , Z^{2e} e Z^{3e} ;

o símbolo R^{14} representa um grupo alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1e} , Z^{2e} e Z^{3e} ;

os radicais Z^{1a-1e} , Z^{2a-2c} e Z^{3a-3e} são substituintes facultativos seleccionados independentemente, em cada caso, entre $-W^1-V^1$; $-W^2-V^2$; $-W^3-V^3$; $-W^4-V^4$; $-W^5-V^5$;

em que os símbolos W^{1-5} representam independentemente

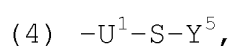
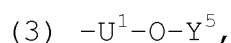
(1) uma ligação

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais V^{1-5} ou

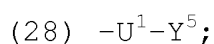
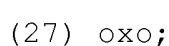
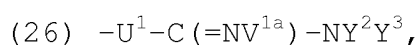
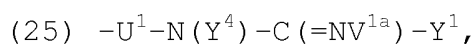
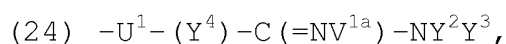
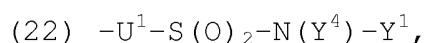
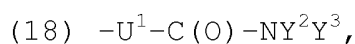
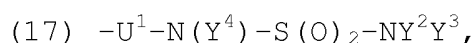
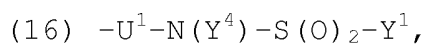
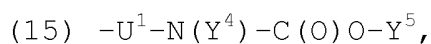
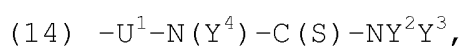
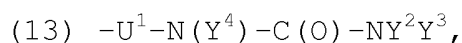
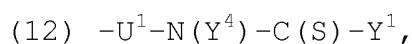
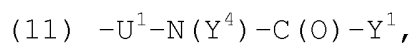
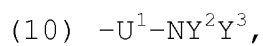
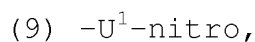
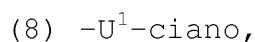
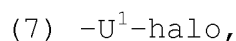
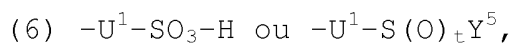
em que os radicais V^{1-5} são seleccionados independentemente entre

(1) H

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários grupos (3) a (25) dos radicais V^{1-5} ;



(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^5$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,



o radical Z^{1f} , em cada caso, representa um grupo seleccionado independentemente entre

(1) cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, facultativamente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários grupos (2) a (25) do radical Z^{1f} ;

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo;

(3) $-U^1-O-Y^5$,

(4) $-U^1-S-Y^5$,

(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^5$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,

(6) $-U^1-SO_3-H$ ou $-U^1-S(O)_tY^5$,

(7) $-U^1-halo$,

(8) $-U^1-ciano$,

(9) $-U^1-nitro$,

(10) $-U^1-NY^2Y^3$,

(11) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$,

(12) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-Y^1$.

(13) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$,

(14) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-NY^2Y^3$,

(15) $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$,

(16) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$,

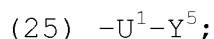
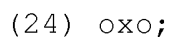
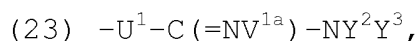
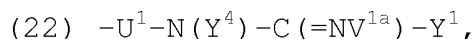
(17) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$,

(18) $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$,

(19) $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$

(20) $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$,

(21) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$,



o radical V^{1a} é seleccionado independentemente entre hidrogénio, alquilo, -CN , -C(O)Y^1 , $\text{-S(O)}_2\text{Y}^5$, $\text{S(O)}_2\text{NY}^2\text{Y}^3$; os símbolos Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5

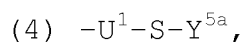
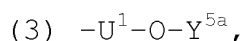
(1) representam independentemente hidrogénio, alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^4 , Z^5 e Z^6 ou

(2) os símbolos Y^2 e Y^3 , considerados em conjunto, podem formar alquileno ou alcenileno, completando um anel, saturado ou insaturado, com 3 a 8 membros, considerados em conjunto com os átomos aos quais se encontram ligados ou

(4) os símbolos Y^2 e Y^3 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo $\text{-N=CY}^6\text{Y}^7$, em que cada um dos símbolos Y^6 e Y^7 representa independentemente H ou alquilo e os radicais Z^4 , Z^5 e Z^6 são substituintes facultativos seleccionados, em cada caso, independentemente entre

(1) H

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo;



(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^{5a}$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,

(6) $-U^1-SO_3-H$ ou $-U^1-S(O)_tY^{5a}$,

(7) $-U^1-halo$,

(8) $-U^1-ciano$,

(9) $-U^1-nitro$,

(10) $-U^1-NY^{2a}Y^{3a}$,

(11) $U^1-N(Y^{4a})-C(O)-Y^{1a}$,

(12) $U^1-N(Y^{4a})-C(S)-Y^{1a}$,

(13) $-U^1-N(Y^{4a})-C(O)-NY^{2a}Y^{3a}$,

(14) $-U^1-N(Y^{4a})-C(S)-NY^{2a}Y^{3a}$,

(15) $U^1-N(Y^{4a})-C(O)O-Y^{5a}$,

(16) $-U^1-N(Y^{4a})-S(O)_2-Y^{1a}$,

(17) $-U^1-N(Y^{4a})-S(O)_2-NY^{2a}Y^{3a}$,

(18) $-U^1-C(O)NY^{2a}Y^{3a}$,

(19) $-U^1-OC(O)-NY^{2a}Y^{3a}$,

(20) $-U^1-S(O)_2-N(Y^{4a})-Y^{1a}$,

(21) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1b})-NY^{2a}Y^{3a}$,

(22) $-U^1-N(Y^{4a})-C(=NV^{1b})-Y^{1a}$,

(23) $-U^1-C(=NV^{1b})-NY^{2a}Y^{3a}$,

(24) oxo ;

(25) $-U^1-Y^{5a}$;

o radical V^{1b} é seleccionado independentemente entre hidrogénio, alquilo, $-CN$, $-C(O)Y^{1a}$, $-S(O)_2Y^{5a}$, $S(O)NY^{2a}Y^{3a}$; os símbolos Y^{1a} , Y^{2a} , Y^{3a} , Y^{4a} e Y^{5a}

representam independentemente hidrogénio, alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo;

o símbolo U^1 representa independentemente

- (1) uma ligação dupla,
- (2) alquilenos,
- (3) alcenilenos ou
- (4) alquinilenos.

De acordo com outra variante, a invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I), em que os símbolos R^3 e R^4 representam independentemente

- (a) hidrogénio,
- (b) alquilo, haloalquilo, (hidroxi)-alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

- (c) $-NR^{12}R^{13}$, $C(O)OR^{14}$ ou $-C(O)R^{11}$ ou

- (d) os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} .

De acordo com outra variante, a invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I), em que os símbolos R^3 e R^4 representam independentemente

- (a) hidrogénio,
- (b) alquilo, haloalquilo, (hidroxi)-alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;
- (c) $-NR^{12}R^{13}$ ou

(d) os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formar um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} .

De acordo com outra variante, a invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I), em que o símbolo R^6 representa

(a) alquilo, alcenilo, alcinilo, os quais são substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1f} ; arilo, heteroarilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(b) $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$.

De acordo com outra variante, a invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I), em que o símbolo R^{7a} representa um grupo seleccionado independentemente entre

(a) hidrogénio ou

(b) alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1c} , Z^{2c} e Z^{3c} .

De acordo com outra variante, a invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I), em que

os símbolos R^3 e R^4 representam independentemente hidrogénio, alquilo, haloalquilo, (hidroxi)-alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ; $-NR^{12}R^{13}$; $-C(O)OR^{14}$ ou $-C(O)R^{11}$; ou, em alternativa, os símbolos R^3 e R^4 representam independentemente hidrogénio, alquilo, haloalquilo, (hidroxi)-alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ; $-NR^{12}R^{13}$; ou,

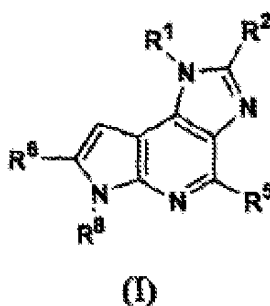
em alternativa, os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 6 membros seleccionado entre piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo e azetidínio; que pode ser facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ; o símbolo R^6 representa

(a) alquilo, que é substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1f} ; arilo, heteroarilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(b) $-C(O)R^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$; ou, em alternativa, (b) $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{8a}$.

De acordo com outra variante, a invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I), em que o símbolo R^1 representa hidrogénio, metilo, etilo, propilo, i-propilo, prop-2-enilo, prop-1-enilo e o símbolo R^2 representa hidrogénio, metilo, trifluorometilo e fenilo.

Compostos de fórmula estrutural (I), úteis para o tratamento de doenças inflamatórias e imunes e cancro:



seus enantiómeros, diastereómeros, sais e solvatos, em que o símbolo R^1 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio e alquilo (C_1-C_3); o símbolo R^6 representa

(a) alquilo, alcenilo, alcinilo, os quais podem ser substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1f} ; cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(b) $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$;

os radicais Z^{1a-1e} , Z^{2a-2e} e Z^{3a-3e} são substituintes facultativos e são, em cada caso, seleccionados entre $-W^1-V^1$; $-W^2-V^2$; $-W^3-V^3$; $-W^4-V^4$; $-W^5-V^5$; em que os radicais W^{1-5} são seleccionados independentemente entre

(1) uma ligação

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo ou em que os radicais V^{1-5} são seleccionados independentemente entre

(1) H

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários grupos (3) a (25) dos radicais V^{1-5} ;

(3) $-U^1-O-Y^5$,

(4) $-U^1-S-Y^5$,

(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^5$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,

(6) $-U^1-SO_3-H$ ou $-U^1-S(O)_tY^5$,

(7) $-U^1-halo$,

(8) $-U^1-ciano$,

(9) $-U^1-nitro$,

(10) $-U^1-NY^2Y^3$,

(11) $U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$,

(12) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-Y^1$,

(13) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$,

(14) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-NY^2Y^3$,

(15) $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$,

(16) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$,

(17) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$,

- (18) $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$,
- (19) $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$,
- (20) $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$,
- (21) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{15})-NY^2Y^3$,
- (22) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$,
- (23) $-U^1-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$,
- (24) oxo;
- (25) $-U^1-Y^5$;

o radical Z^{1f} , em cada caso, é seleccionado independentemente entre

(1) cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, facultativamente substituído, consoante a valência o permita, com os grupos (2) a (25);

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo;

(3) $-U^1-O-Y^5$,

(4) $-U^1-S-Y^5$,

(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^5$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,

(6) $-U^1-SO_3-H$ ou $-U^1-S(O)_tY^5$,

(7) $-U^1-halo$,

(8) $-U^1-ciano$,

(9) $-U^1-nitro$,

(10) $-U^1-NY^2Y^3$,

(11) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$,

(12) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-Y^1$,

(13) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$,

- (14) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-NY^2Y^3$,
- (15) $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$,
- (16) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$,
- (17) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$,
- (18) $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$,
- (19) $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$,
- (20) $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$,
- (21) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$,
- (22) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$,
- (23) $-U^1-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$,
- (24) oxo;
- (25) $-U^1-Y^5$;

o radical V^{1a} é seleccionado independentemente entre hidrogénio, alquilo, $-CN$, $-C(O)Y^1$, $-S(O)_2Y^5$, $S(O)_2NY^2Y^3$; os símbolos Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5

(1) representam independentemente hidrogénio, alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^4 , Z^5 e Z^6 ou

(2) os símbolos Y^2 e Y^3 , considerados em conjunto, formam um grupo alquilenos ou alcenileno, completando um anel, saturado ou insaturado, com 3 a 8 membros, em conjunto com os átomos aos quais se encontram ligados ou

(4) os símbolos Y^2 e Y^3 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo $-N=CY^6Y^7$, em que cada um dos símbolos Y^6 e Y^7 representa independentemente H ou alquilo.

De acordo com outra variante, a invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I), em que o símbolo R^1 representa um grupo seleccionado independentemente entre hidrogénio e alquilo (C_1-C_3); o símbolo R^6 representa

(a) alquilo, alcenilo, alcinilo, os quais podem ser substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1f} ; cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(b) $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$;

os radicais Z^{1a-1e} , Z^{2a-2e} e Z^{3a-3e} são substituintes facultativos e são, em cada caso, seleccionados independentemente entre os radicais $-W^1-V^1$; $-W^2-V^2$; $-W^3-V^3$; $-W^4-V^4$; $-W^5-V^5$;

em que os radicais W^{1-5} são seleccionados independentemente entre

(1) uma ligação,

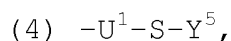
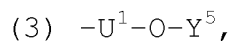
(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo ou

em que os radicais V^{1-5} são seleccionados independentemente entre

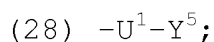
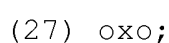
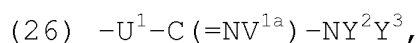
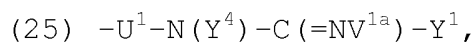
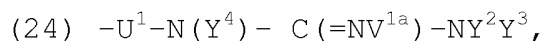
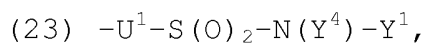
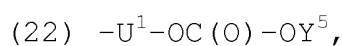
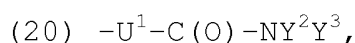
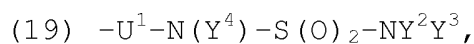
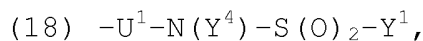
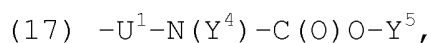
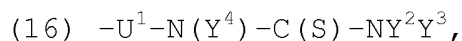
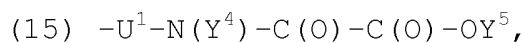
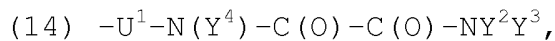
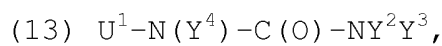
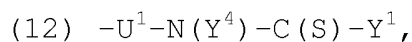
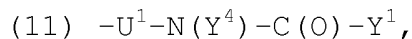
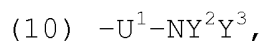
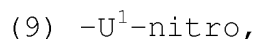
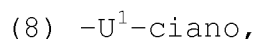
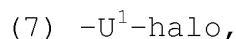
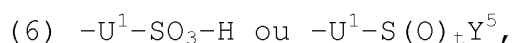
(1) H

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo,

heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários grupos (3) a (28) dos radicais V^{1-5} ;



(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^5$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,



o radical Z^{1f} , em cada caso, é seleccionado independentemente entre

(1) cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, facultativamente substituído (2), consoante a valência o permita, com os grupos (2) a (25);

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo;

(3) $-U^1-O-Y^5$,

(4) $-U^1-S-Y^5$,

(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $U^1-C(O)_t-Y^5$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,

(6) $-U^1-SO_3-H$ ou $-U^1-S(O)_tY^5$,

(7) $-U^1-halo$,

(8) $-U^1-ciano$,

(9) $-U^1-nitro$,

(10) $-U^1-NY^2Y^3$,

(11) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$,

(12) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-Y^1$,

(13) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$,

(14) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-NY^2Y^3$,

(15) $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$,

(16) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$,

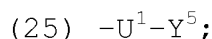
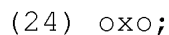
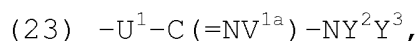
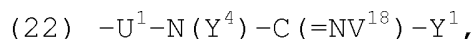
(17) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$,

(18) $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$,

(19) $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$,

(20) $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$,

(21) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$,



o radical V^{1a} é seleccionado independentemente entre hidrogénio, alquilo, -CN , -C(O)Y^1 , $\text{-C(O)NY}^2\text{Y}^3$, $\text{-S(O)}_2\text{Y}^5$, $\text{S(O)}_2\text{NY}^2\text{Y}^3$;

os símbolos Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5

(1) representam independentemente hidrogénio, alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^4 , Z^5 e Z^6 ou

(2) os símbolos Y^2 e Y^3 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo alquilenos ou alcenilenos, completando um anel, saturado ou insaturado, com 3 a 8 membros, considerados em conjunto com os átomos aos quais se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^4 , Z^5 e Z^6 ou

(4) os símbolos Y^2 e Y^3 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo $\text{-N=CY}^6\text{Y}^7$, em que cada um dos símbolos Y^6 e Y^7 representa independentemente H ou alquilo.

De acordo com outra variante, a invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I), em que os símbolos R^3 e R^4 representam independentemente

(a) hidrogénio,

(b) alquilo, haloalquilo, (hidroxi)-alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

(c) $-NR^{12}R^{13}$ ou

(d) os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} .

De acordo com outra variante, a invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I), em que o símbolo R^6 representa

(a) alquilo, alcenilo, alcinilo, os quais são substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1f} ; arilo, heteroarilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(b) $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$.

De acordo com outra variante, a invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I), em que o símbolo R^{7a} representa um grupo seleccionado independentemente entre

(a) hidrogénio ou

(b) alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos,

consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1c} , Z^{2c} e Z^{3c} .

De acordo com outra variante, a invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I), em que os radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} são substituintes facultativos e são seleccionados independentemente entre alquilo, heteroarilo, $-OH$, $-O-Y^5$, $-U^1-NY^2Y^3$, $-C(O)_tH$, $-C(O)_tY^5$; o radical Z^{1c} representa

(a) $-OH$, $-OY^5$ ou

(b) arilo facultativamente substituído com $-OH$ ou $-OY^5$; os radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} são substituintes facultativos e são seleccionados independentemente entre

(a) ciano, halo, $-OH$, $-OY^5$, $-U^1-NY^2Y^3$, $-C(O)_tH$, $-C(O)_tY$, $-S(O)_tY^5$;

(b) alquilo ou alcoxi, facultativamente substituídos com um ou vários grupos ciano, halo, $-OH$, $-OY^5$, $-U^1-NY^2Y^3$, $-C(O)_tH$, $-C(O)_tY$, $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$, $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$, $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$, $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$, $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$, $-S(O)_tY$, $-U^1$ -heteroarilo.

De acordo com outra variante, a invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I), em que os radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} são substituintes facultativos e são seleccionados independentemente entre alquilo, heteroarilo, $-OH$, $-O-Y^5$, $-U^1-NY^2Y^3$, $-C(O)_tH$, $-C(O)_tY^5$; o radical Z^{1c} representa

(a) $-OH$, $-OY^5$ ou

(b) arilo facultativamente substituído com $-OH$ ou $-OY^5$; os radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} são substituintes facultativos e são seleccionados independentemente entre

(a) ciano, halo, $-OH$, $-OY^5$, $-U^1-NY^2Y^3$, $-C(O)_tH$, $-C(O)_tY^1$, $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$, $-S(O)_tY^5$;

(b) alquilo ou alcoxi, facultativamente substituídos com um ou vários grupos ciano, halo, $-OH$, $-OY^5$, $-U^1-NY^2Y^3$, $-C(O)_tH$, $-C(O)_tY^1$, $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$, $-OC(O)-NY^2Y^3$, $OC(O)-OY^5$, $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$, $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$, $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$, $-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$, $N(Y^4)-C(O)-C(O)-NY^2Y^3$, $-N(Y^4)-C(O)-C(O)-OY^5$, $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$, $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$, $-S(O)_tY$, $-U^1$ -heteroarilo ou U^1 -heterociclo, em que os grupos heteroarilo e heterociclo são substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários grupos (3)-(28) do radical V^{1-5} .

De acordo com outra variante, a invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I), em que

o símbolo R^3 representa hidrogénio;

o símbolo R^4 representa alquilo, haloalquilo, (hidroxi)-alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

em alternativa, os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 6 membros, seleccionado entre piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo e azetidínio; que é facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

o símbolo R^6 representa

(a) alcinilo facultativamente substituído com Z^{1d} , em que o radical Z^{1d} é um grupo arilo que pode ainda ser substituído independentemente com um ou vários grupos

ciano, halo, $-OH$, $-OY$, $-U^1-NY^2Y^3$, $-C(O)_tH$, $-C(O)_tY$ ou $-S(O)_tY$ ou

(b) arilo substituído facultativa e independentemente, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ;

(c) heteroarilo substituído facultativa e independentemente, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(d) $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$;

em que o símbolo U^1 representa uma ligação ou um grupo alquilenos.

De acordo com outra variante, a invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I), em que

o símbolo R^3 representa hidrogénio;

o símbolo R^4 representa alquilo, haloalquilo, (hidroxi)-alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

em alternativa, os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 6 membros, seleccionado entre piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo e azetidínio; substituído facultativa e independentemente, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

o símbolo R^6 representa

(a) alcínio facultativamente substituído com Z^{1d} , em que o radical Z^{1d} é um grupo arilo que pode ser

facultativamente substituído com um ou vários grupos ciano, halo, -OH, -OY, $-U^1-NY^2Y^3$, $-C(O)_tH$, $-C(O)_tY$ ou $-S(O)_tY$ ou

(b) arilo substituído facultativa e independentemente, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ;

em que o símbolo U^1 representa uma ligação ou um grupo alquilenos;

o radical Z^{1c} é

(a) -OY, em que o símbolo Y representa arilo ou

(b) arilo facultativamente substituído com -OH ou -OY, em que o símbolo Y representa um grupo alquilo;

os radicais Z^{1a} , Z^{2a} e Z^{3a} são substituintes facultativos e são seleccionados independentemente entre

(a) ciano, halo, -OH, -OY, $-C(O)_tH$, $-C(O)_tY$, $-S(O)_tY$ ou

(b) alquilo ou alcoxi, facultativamente substituídos com um ou vários grupos ciano, halo, -OH, -OY, $-U^1-NY^2Y^3$, $-C(O)_tH$, $-C(O)_tY$, $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$, $-U^1-N(Y^4)-C(O)NY^2Y^3$, $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$, $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$, $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$, $-S(O)_tY$, $-U^1$ -heteroarilo;

em que

o símbolo U^1 representa uma ligação ou um grupo alquilenos.

De acordo com outra variante, a invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I), em que

o símbolo R^1 representa alquilo e

o símbolo R^2 representa hidrogénio.

De acordo com outra variante, a invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I), em que

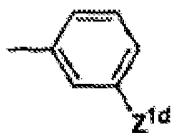
o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre

(a) hidrogénio ou

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo e haloalquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente

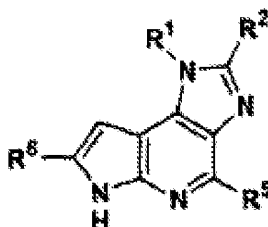
substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

o símbolo R^6 representa



o qual pode ainda ser substituído com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} .

De acordo com outra variante, a invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I), em que



seus enantiómeros, diastereómeros, sais e solvatos, em que o símbolo R^1 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3), alcenilo (C_2-C_3) e alcinilo (C_2-C_3);

o símbolo R^2 representa hidrogénio, alquilo, alcinilo, alcinilo, haloalquilo,

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre

(a) hidrogénio e halo,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo e haloalquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

(c) $-OR^{11}$, $-SR^{11}$ e $-NR^3R^4$;

os símbolos R^3 e R^4 representa um grupo seleccionado independentemente entre

(a) hidrogénio,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

(c) $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-N(R^{12})C(O)R^{14}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{14}$, $N(R^{12})SO_2R^{14}$, $-N(R^{12})C(O)NR^{12a}R^{13}$ ou $-N(R^{12})SO_2NR^{12a}R^{13}$ ou $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{12}R^{13}$;

(d) os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;
o símbolo R^6 representa

(a) alquilo, alcenilo, alcinilo, os quais podem ser substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1f} ; cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquilo)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(b) $-SR^{7a}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{8b}R^{9b}$, $C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$;

o símbolo R^7 representa

(a) hidrogénio, hidroxil, halo ou ciano,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser

facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1c} , Z^{2c} e Z^{3c} ou

(c) $-SR^{7a}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{8b}R^{9b}$, $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$, ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$;

os símbolos R^{7a} e R^{7b} representam independentemente

(a) hidrogénio ou

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1c} , Z^{2c} e Z^{3c} ;

os símbolos R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} e R^{9b} representam independentemente

(a) hidrogénio,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ;

(c) os símbolos R^{8a} e R^{9a} , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ou

(d) os símbolos R^{8b} e R^{9b} , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

o símbolo R^{10} , em cada caso, representa independentemente alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ;

os símbolos R^{11} , R^{12} , R^{12a} e R^{13} representam independentemente

(a) hidrogénio ou

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1e} , Z^{2e} e Z^{3e} ;

o símbolo R^{14} representa alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1e} , Z^{2e} e Z^{3e} ; os radicais Z^{1a-1e} , Z^{2a-2c} e Z^{3a-3e} são substituintes facultativos e são, em cada caso, seleccionados independentemente entre $-W^1-V^1$; $-W^2-V^2$; $-W^3-V^3$; $-W^4-V^4$; $-W^5-V^5$;

em que os radicais W^{1-5} representam independentemente

(1) uma ligação

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser

facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais V^{1-5} ou em que os radicais V^{1-5} representam independentemente

(1) H;

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários grupos (3) a (25) dos radicais V^{1-5} ;

(3) $-U^1-O-Y^5$,

(4) $-U^1-S-Y^5$,

(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^5$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,

(6) $-U^1-SO_3-H$ ou $-U^1-S(O)_t-Y^5$,

(7) $-U^1-halo$,

(8) $-U^1-ciano$,

(9) $-U^1-nitro$,

(10) $-U^1-NY^2Y^3$,

(11) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$,

(12) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-Y^1$,

(13) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$,

(14) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-NY^2Y^3$,

(15) $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$,

(16) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$,

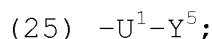
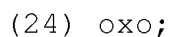
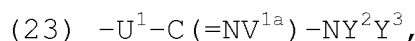
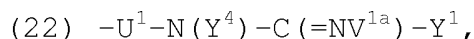
(17) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$,

(18) $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$,

(19) $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$,

(20) $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$,

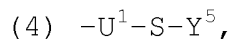
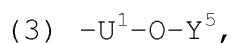
(21) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$,



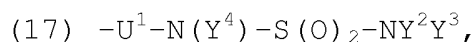
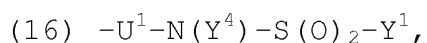
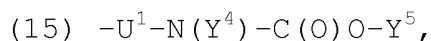
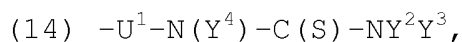
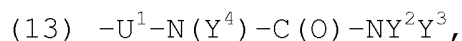
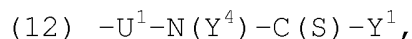
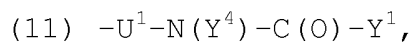
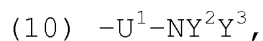
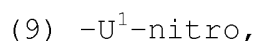
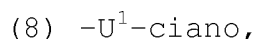
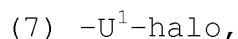
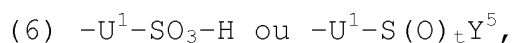
o radical Z^{1f} representa, em cada caso, um grupo seleccionado independentemente entre

(1) cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, substituído facultativamente, consoante a valência o permita, com um ou vários grupos (2) a (25) do radical Z^{1f} ;

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo; alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo;



(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^5$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,



- (18) $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$,
- (19) $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$,
- (20) $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$,
- (21) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$,
- (22) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$,
- (23) $-U^1-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$,
- (24) oxo;
- (25) $-U^1-Y^5$;

o radical V^{1a} representa independentemente hidrogénio, alquilo, $-CN$, $-C(O)Y^1$, $-S(O)_2Y^5$, $S(O)_2NY^2Y^3$;

os radicais Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5

(1) representam independentemente hidrogénio, alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^4 , Z^5 e Z^6 ou

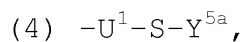
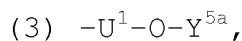
(2) os símbolos Y^2 e Y^3 , considerados em conjunto podem formar um grupo alquileno ou alcenileno, completando um anel, saturado ou insaturado, com 3 a 8 membros, em conjunto com os átomos aos quais se encontram ligados ou

(4) os símbolos Y^2 e Y^3 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo $-N=CY^6Y^7$, em que cada um dos símbolos Y^6 e Y^7 representa independentemente H ou alquilo e os radicais Z^4 , Z^5 e Z^6 são substituintes facultativos e são, em cada caso, seleccionados independentemente entre

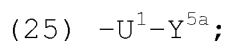
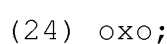
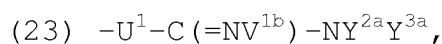
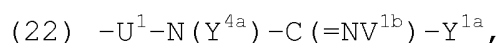
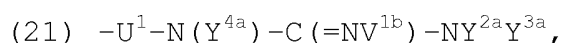
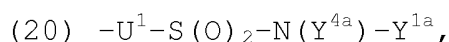
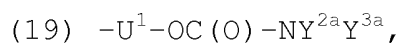
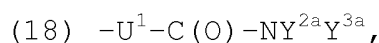
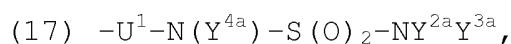
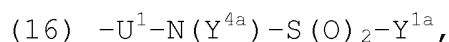
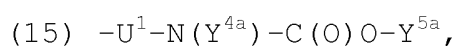
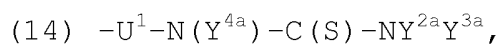
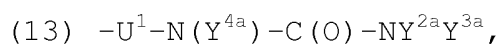
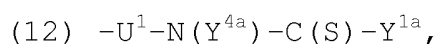
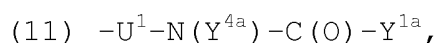
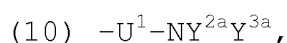
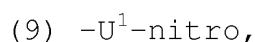
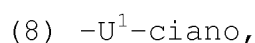
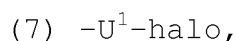
(1) H

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo,

arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo;



(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^{5a}$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,



o radical V^{1b} representa independentemente hidrogénio, alquilo, $-CN$, $-C(O)Y^{1a}$, $-S(O)_2Y^{5a}$, $S(O)_2NY^{2a}Y^{1a}$;

os radicais Y^{1a} , Y^{2a} , Y^{3a} , Y^{4a} e Y^{5a}

(1) representam independentemente hidrogénio, alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo,

cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo;

o símbolo U^1 representa independentemente

- (1) uma ligação simples,
- (2) alquilenos,
- (3) alcenileno ou
- (4) alquinileno.

De acordo com outra variante, a invenção proporciona compostos de fórmula estrutural (I), em que os compostos são seleccionados entre os compostos dos exemplos.

De acordo com outra variante, a invenção diz respeito a composições farmacêuticas que contêm pelo menos um composto de fórmula estrutural (I) e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável, para utilização para o tratamento de doenças inflamatórias e imunes e cancro.

De acordo com outra variante, o símbolo R^6 representa um grupo fenilo substituído com 0 a 3 radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} .

De acordo com outra variante, o símbolo R^6 representa $-SR^{7a}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{8b}R^{9b}$, $C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$.

De acordo com outra variante, o símbolo R^1 representa hidrogénio, metilo ou etilo.

De acordo com outra variante, o símbolo R^2 representa hidrogénio.

De acordo com outra variante, o símbolo R^1 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3) e alcenilo (C_2-C_3) e o símbolo R^2 representa hidrogénio, alquilo, haloalquilo ou arilo.

De acordo com outra variante, os símbolos R^3 e R^4 representam um grupo seleccionado independentemente entre

(a) hidrogénio,

(b) alquilo, haloalquilo, (hidroxi)-alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

(c) $-NR^{12}R^{13}$ ou

(d) os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} .

De acordo com outra variante, os símbolos R^3 e R^4 representa um grupo seleccionado independentemente entre

(a) alquilo que pode ser facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ou

(b) $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{12}R^{13}$.

De acordo com outra variante, os símbolos R^3 e R^4 representam um grupo seleccionado independentemente entre

(a) alquilo que pode ser facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ou

em que os radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} representam H, heterociclo, heteroarilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^4 , Z^5 e Z^6 ou $U^1-NY^2Y^3$,

(b) $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{12}R^{13}$.

De acordo com outra variante, os símbolos R^3 e R^4 representam um grupo seleccionado independentemente entre hidrogénio, alquilo, (hidroxi)-alquilo ou (heteroaril)-

alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com 1 a 2 radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ; $-NR^{12}R^{13}$; ou os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

os radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} são seleccionados entre hidrogénio, alquilo, U^1-O-Y^5 , $-U^1$, $-NY^2Y^3$ e o símbolo U^1 representa uma ligação simples ou um grupo alquilenos.

De acordo com outra variante, os símbolos R^3 e R^4 representam um grupo seleccionado independentemente entre hidrogénio, alquilo, que é substituído, consoante a valência o permita, com 0 a 2 radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} .

De acordo com outra variante, o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre $-NR^3R^4$.

De acordo com outra variante, o símbolo R^5 representa hidrogénio.

De acordo com outra variante, o símbolo R^6 representa um grupo seleccionado entre

(a) hidrogénio ou

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo e haloalquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1f} ;

(c) arilo, heteroarilo, os quais podem ainda ser substituídos com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(d) $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$.

De acordo com outra variante, o símbolo R^6 representa um grupo seleccionado entre

(a) hidrogénio ou

(c) arilo, heteroarilo, os quais podem ser ainda substituídos com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(d) $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$.

De acordo com outra variante, o símbolo R^6 representa um grupo seleccionado entre

(a) hidrogénio ou

(c) fenilo ou piridilo, os quais podem ainda ser substituídos com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

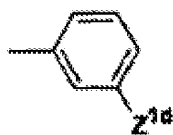
(d) $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$.

De acordo com outra variante, o símbolo R^6 representa um grupo seleccionado entre

(a) hidrogénio ou

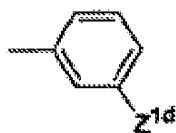
(b) alquilo, alcenilo, alcinilo e haloalquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

o símbolo R^6 representa



a qual pode ainda ser substituída com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} .

De acordo com outra variante, o símbolo R^6 representa



a qual pode ainda ser substituída com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ,

e o radical Z^{1d} é seleccionado entre

(a) ciano, halo, -OH, -OY⁵, -U¹-NY²Y³, -C(O)_tH, -C(O)_tY, -S(O)_tY⁵;

(b) alquilo ou alcoxi, facultativamente substituídos com um ou vários grupos ciano, halo, -OH, -OY, -U¹-NY²Y³, -C(O)_tH, -C(O)_tY, -U¹-N(Y⁴)-C(O)-Y¹, -U¹-N(Y⁴)-C(O)-NY²Y³, -U¹-N(Y⁴)-C(O)O-Y⁵, -U¹-N(Y⁴)-C(=NV^{1a})-NY²Y³, -U¹-N(Y⁴)-C(=NV^{1a})-Y¹, -S(O)_tY, -U¹-heteroarilo.

De acordo com outra variante, os radicais Z^{1d} , Z^{2a} e Z^{3a} são substituintes facultativos e são seleccionados independentemente entre

(a) ciano, halo, -OH, -OY⁵, -U¹-NY²Y³, -C(O)_tH, -C(O)_tY¹, -U¹-C(O)-NY²Y³, -S(O)_tY⁵;

(b) alquilo ou alcoxi, facultativamente substituídos com um ou vários grupos ciano, halo, -OH, -OY⁵, -U¹-NY²Y³, -C(O)_tH, -C(O)_tY¹, -U¹-C(O)-NY²Y³, -OC(O)-NY²Y³, OC(O)-OY⁵, U¹-N(Y⁴)-C(O)-Y¹, -U¹-N(Y⁴)-C(O)-NY²Y³, -U¹-N(Y⁴)-C(O)O-Y⁵, -N(Y⁴)-S(O)₂-Y¹, -N(Y⁴)-C(O)-C(O)-NY²Y³, -N(Y⁴)-C(O)-C(O)-OY⁵, U¹-N(Y⁴)-C(=NV^{1a})-NY²Y³, -U¹-N(Y⁴)-C(=NV^{1a})-Y¹, -S(O)_tY, -U¹-heteroarilo ou U¹-heterociclo, em que os grupos heteroarilo e heterociclo são substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários grupos (3) a (28) do radical V¹⁻⁵.

De acordo com outra variante, o símbolo Y⁵ representa H ou alquilo, em que o grupo alquilo é seleccionado entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo e hexilo;

os símbolos Y² e Y³ representam grupos seleccionados independentemente entre grupos alquilo, em que os grupos

alquilo são seleccionados entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo e hexilo.

De acordo com outra variante, os símbolos R^3 e R^4 representa um grupo seleccionado independentemente entre hidrogénio, alquilo, em que o grupo alquilo é seleccionado independentemente entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo e hexilo; (hidroxi)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, em que o grupo (heteroaril)-alquilo é (tetrazolil)-metilo; os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos com 1 radical Z^{1b} ; $-NR^{12}R^{13}$; ou os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros, em que o anel é seleccionado entre piperidinilo e morfolinilo, o qual é facultativa e independentemente substituído com 1 radical Z^{1b} .

De acordo com outra variante, o símbolo R^3 representa hidrogénio;

o símbolo R^4 representa alquilo, haloalquilo, (hidroxi)-alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

em alternativa, os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 6 membros, seleccionado entre piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo e azetidinilo; o qual é facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} .

De acordo com outra variante, o símbolo R^6 representa

(a) alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(b) $-SR^{7a}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{8b}R^{9b}$, $C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$.

De acordo com outra variante, o símbolo R^6 representa

(a) alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(b) $-SR^{7a}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{8b}R^{9b}$, $C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$;

em que os radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} representam $-W^4-V^4$; em que o radical W^4 representa independentemente

(1) uma ligação

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, alcenilo, haloalquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo e

em que o radical V^4 representa independentemente

(1) H

(2) arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários dos grupos

(3) a (15) dos radicais V^{1-5} ;

(3) U^1-O-Y^5 ,

(4) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^5$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,

(5) $-U^1-SO_3-H$ ou $-U^1-S(O)_tY^5$,

(6) U^1-halo ,

(7) $-U^1-NY^2Y^3$,

(8) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$,

(8) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$,

(10) $U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$,

(11) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$,

(12) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$,

(13) $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$,

(14) $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$,

(15) $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$ e

o símbolo U^1 representa uma ligação.

De acordo com outra variante, a invenção diz respeito a compostos de fórmula estrutural (I), em que o símbolo R^6 representa



a qual é ainda substituída com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} .

De acordo com outra variante, o símbolo R^6 representa

(a) alcinilo facultativamente substituído com Z^{1d} , em que o radical Z^{1d} representa arilo, o qual pode ser ainda facultativa e independentemente substituído com um ou vários grupos ciano, halo, $-OH$, $-OY$, $-U^1-NY^2Y^3$, $-C(O)_tH$, $-C(O)_tY$ ou $-S(O)_tY$;

(b) arilo substituído facultativa e independentemente, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(c) $-\text{SR}^{7a}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ ou $-\text{SO}_2\text{NR}^{8b}\text{R}^{9b}$;

os radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} são substituintes facultativos e são seleccionados independentemente entre $-\text{OH}$, $-\text{OY}$, $-\text{U}^1-\text{NY}^2\text{Y}^3$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{Y}$, $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^1$ ou $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Y}^5$.

De acordo com outra variante, o símbolo R^6 representa

(a) alcinilo facultativamente substituído com Z^{1d} , em que o radical Z^{1d} representa arilo, o qual pode ainda ser facultativa e independentemente substituído com um ou vários grupos ciano, halo, $-\text{OH}$, $-\text{OY}$, $-\text{U}^1-\text{NY}^2\text{Y}^3$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{Y}$ ou $-\text{S}(\text{O})_t\text{Y}$;

(b) arilo substituído facultativa e independentemente, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3a} ou

(c) $-\text{SR}^{7a}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ ou $-\text{SO}_2\text{NR}^{8b}\text{R}^{9b}$;

os radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} são substituintes facultativos e são seleccionados independentemente entre $-\text{OH}$, $-\text{OY}$, $-\text{U}^1-\text{NY}^2\text{Y}^3$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{Y}$, $\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^1$ ou $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Y}^5$,

em que

o símbolo U^1 representa uma ligação ou um grupo alquilenos;

o radical Z^{1c} representa

(a) $-\text{OY}$, em que o radical Y é arilo ou

(b) arilo facultativamente substituído com $-\text{OH}$ ou $-\text{OY}$, em que o radical Y é alquilo;

os radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} são substituintes facultativos e são seleccionados independentemente entre

(a) ciano, halo, $-\text{OH}$, $-\text{OY}$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{Y}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{Y}$ ou

(b) alquilo ou alcoxi, facultativamente substituídos com um ou vários grupos ciano, halo, $-\text{OH}$, $-\text{OY}$, $-\text{U}^1-\text{NY}^2\text{Y}^3$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{Y}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{Y}$, $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^1$, $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(\text{O})-$

NY^2Y^3 , $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Y}^5$, $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(=\text{NV}^{1a})-\text{NY}^2\text{Y}^3$, $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(=\text{NV}^{1a})-\text{Y}^1$, $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^1$, $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^1$ ou $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{S}(\text{O})_2-\text{Y}^1$,

em que

o símbolo U^1 representa uma ligação ou um grupo alquilenos.

De acordo com outra variante, o símbolo R^6 representa

(a) alcinilo facultativamente substituído com Z^{1d} , em que o radical Z^{1d} representa fenilo que pode ser ainda substituído facultativa e independentemente com 0-1 grupos ciano, halo, $-\text{OH}$, $-\text{OY}$, $-\text{U}^1-\text{NY}^2\text{Y}^3$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{Y}$ ou $-\text{S}(\text{O})_t\text{Y}$;

(b) fenilo substituído facultativa e independentemente, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(c) $-\text{SR}^{7a}$;

os radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} são substituintes facultativos e são seleccionados independentemente entre $-\text{OH}$, $-\text{OY}$, $-\text{U}^1-\text{NY}^2\text{Y}^3$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{Y}$, $\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^1$ ou $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Y}^5$,

em que

o símbolo U^1 representa uma ligação ou um grupo alquilenos, em que o grupo alquilenos é seleccionado entre metileno, etileno, propileno e butileno;

o radical Z^{1c} representa

(a) $-\text{OY}$, em que o radical Y é fenilo ou

(b) fenilo facultativamente substituído com 0 a 1 OH ou $-\text{OY}$, em que o radical Y representa um grupo alquilo seleccionado entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo;

os radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} são substituintes facultativos e são seleccionados independentemente entre

(a) ciano, halo, $-\text{OH}$, $-\text{OY}$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{Y}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{Y}$ ou

(b) alquilo ou alcoxi, facultativamente substituídos com um ou vários grupos ciano, halo, $-\text{OH}$, $-\text{OY}$, $-\text{U}^1-\text{NY}^2\text{Y}^3$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{Y}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{Y}$, $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(\text{O})-\text{NY}^2\text{Y}^3$, $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Y}^5$, $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(=\text{NV}^{1a})-\text{NY}^2\text{Y}^3$, $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(=\text{NV}^{1a})-\text{Y}^1$, $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^1$, $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^1$ ou $-\text{U}^1-\text{N}(\text{Y}^4)-\text{S}(\text{O})_2-\text{Y}^1$,

em que

o símbolo U^1 representa uma ligação ou um grupo alquilenos, em que o grupo alquilenos é seleccionado entre metileno, etileno, propileno e butileno.

De acordo com outra variante, o símbolo R^6 representa

(a) alcinilo facultativamente substituído com Z^{1d} , em que o radical Z^{1d} é arilo que pode ainda ser facultativa e independentemente substituído com um ou vários grupos ciano, halo, $-\text{OH}$, $-\text{OY}$, $-\text{U}^1-\text{NY}^2\text{Y}^3$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})_t\text{Y}$ ou $-\text{S}(\text{O})_t\text{Y}$ ou

(b) arilo substituído facultativa e independentemente, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ;

(c) heteroarilo substituído facultativa e independentemente, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(d) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{9a}$.

De acordo com outra variante, o símbolo R^7 representa hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo ou haloalquilo.

De acordo com outra variante, o símbolo R^7 representa hidrogénio.

De acordo com outra variante, os radicais Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 são seleccionados independentemente entre hidrogénio, alquilo, em que o grupo alquilo é seleccionado entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-

butilo, pentilo e hexilo; arilo, em que o grupo arilo é fenilo; (aril)-alquilo.

De acordo com outra variante, a invenção diz respeito a um composto de fórmula estrutural (I), em que o composto é seleccionado entre os compostos dos exemplos ou dos quadros.

De acordo com outra variante, a invenção diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula estrutural (I).

De acordo com outra variante, a invenção diz respeito à utilização de um composto de fórmula estrutural (I) na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença inflamatória ou imune.

De acordo com outra variante, a invenção diz respeito à utilização de um composto de fórmula estrutural (I) na preparação de um medicamento para o tratamento de cancro.

De acordo com outra variante, a invenção diz respeito à utilização de um composto de fórmula estrutural (I) na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença inflamatória ou imune.

De acordo com outra variante, a invenção diz respeito à utilização de um composto de fórmula estrutural (I) na preparação de um medicamento para o tratamento de cancro.

De acordo com outra variante, a invenção diz respeito à utilização de um composto de fórmula estrutural (I) na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença inflamatória ou imune, em que a doença é seleccionado entre artrite reumatóide, asma, doença

inflamatória do intestino, doença pulmonar obstrutiva crónica e psoríase.

De acordo com outra variante, a invenção diz respeito a um composto de fórmula estrutural (I) para utilização em terapia.

DEFINIÇÕES

Seguidamente, são apresentadas definições dos termos utilizados na presente memória descritiva. A definição inicial aqui apresentada para um grupo ou termo é aplicada a esse grupo ou termo ao longo da presente memória descritiva, individualmente ou como parte de um outro grupo, salvo quando indicado de outro modo.

O termo "substituído", tal como aqui utilizado, designa que qualquer átomo ou átomos de hidrogénio no átomo ou anel designado é substituído com um radical de um conjunto adequado para o grupo indicado, desde que não seja excedida a valência normal do átomo designado ou do átomo do anel e que a substituição dê origem a um composto estável. No caso de o substituinte ser certo (isto é, =0), então são substituídos 2 hidrogénios no átomo. O termo "facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita", tal como aqui utilizado, designa que o átomo ou átomos de hidrogénio na variável designada é substituído independentemente com um radical de um conjunto adequado para o grupo indicado, desde que não seja excedida a valência normal da variável designada e que a substituição dê origem a um composto estável.

No caso de uma qualquer variável (v.g., R^a) esteja presente mais do que uma vez em qualquer constituinte ou fórmula de um composto, então a sua definição em cada caso

é independente da sua definição para os outros casos. Assim, por exemplo, no caso de um grupo ser apresentado como substituído com 0 a 2 grupos R^a , então o referido grupo pode ser facultativamente substituído com um máximo de dois grupos R^a e cada grupo R^a é seleccionado independentemente a partir da definição de R^a . Apenas são permitidas combinações de substituintes e/ou variáveis no caso e tais combinações darem origem a compostos estáveis.

No caso de uma ligação a um substituinte for apresentada como atravessando uma ligação entre dois átomos de um anel, então tal substituinte pode estar ligado a qualquer átomo no anel. No caso de um substituinte ser apresentado sem ser indicado o átomo por meio do qual tal substituinte se encontra ligado à parte restante do composto de uma determinada fórmula, então tal substituinte pode ser ligado por meio de qualquer átomo em tal substituinte. Apenas são permitidas combinações de substituintes e/ou variáveis se tais combinações dêem origem a compostos estáveis.

Será evidente que os compostos da presente invenção podem conter um ou vários átomos de carbono substituídos assimetricamente e que podem ser isolados sob formas opticamente activas ou formas racémicas. É do conhecimento dos especialistas na matéria o método para a preparação de formas opticamente activas, tal como por resolução de formas racémicas ou por síntese, a partir de materiais de partida opticamente activos. Estão incluídas todas as formas quirais, diastereoméricas, racémicas e todas as formas isoméricas geométricas de uma estrutura, salvo quando for indicada especificamente uma forma isomérica ou

estereoquímica específica. Também estão abrangidos todos os tautómeros dos compostos apresentados ou descritos.

O termo "alquilo, tal como aqui utilizado, por si só ou como parte de um outro grupo, designa hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada, que contêm entre 1 e 8 átomos de carbono, tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, iso-hexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, os seus diversos isómeros de cadeia ramificada e semelhantes. Os grupos alquilo inferior, isto é, grupos alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, constituem uma variante alternativa.

O termo "halo" ou "halogéneo", tal como aqui utilizado, designa flúor, cloro, bromo e iodo; o termo "haloalquilo" pretende designar grupos hidrocarboneto saturados de cadeia linear ou ramificada, por exemplo, CF_3 , que possuem um número específico de átomos de carbono, substituídos com 1 ou mais átomos de halogéneo (por exemplo, $-\text{C}_v\text{F}_w$, em que $v = 1$ a 3 e $w = 1$ a $(2v+1)$).

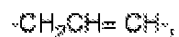
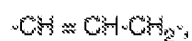
O termo "alcenilo", tal como aqui utilizado, por si só ou como parte de um outro grupo, designa radicais de cadeia linear ou ramificada com 2 a 12 átomos de carbono, ou 1 a 8 átomos de carbono na cadeia normal, os quais incluem entre uma e seis ligações duplas na cadeia normal, tais como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo e semelhantes.

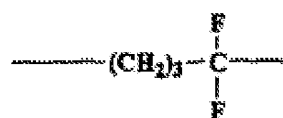
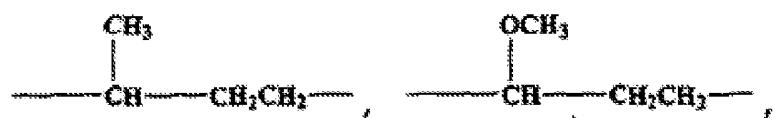
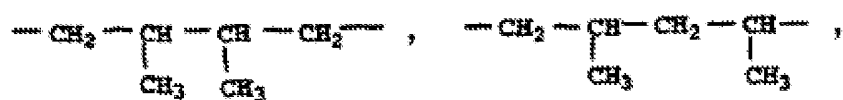
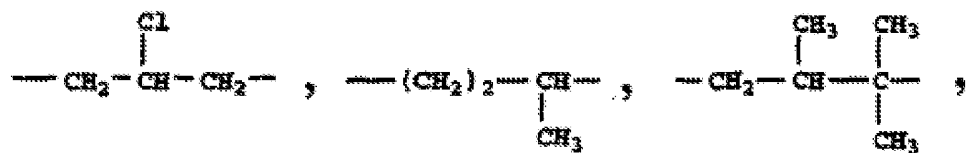
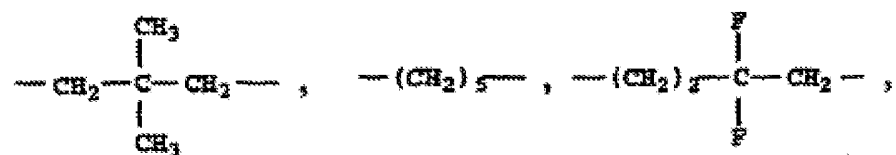
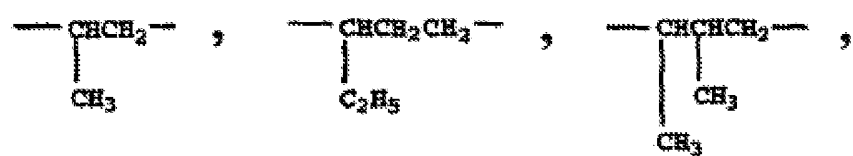
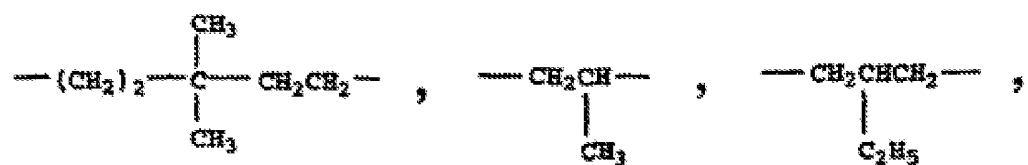
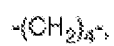
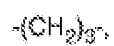
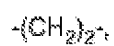
O termo "alcinilo", tal como aqui utilizado, por si só ou como parte de um outro grupo, designa grupos hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada que possuem

entre 2 e 12 átomos de carbono, em alternativa, entre 2 e 4 átomos de carbono, e que possuem pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, tais como etinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo e semelhantes.

No caso de o termo "alquilo" ser utilizado em conjunto com outro grupo, tal como em "(aril)-alquilo", então tal conjunção pretende designar um grupo alquilo substituído em que pelo menos um dos substituintes é o grupo referido especificamente na conjunção. Por exemplo, o termo "(aril)-alquilo" designa um grupo alquilo substituído, conforme definido antes, em que pelo menos um dos substituintes é um arilo, tal como benzilo.

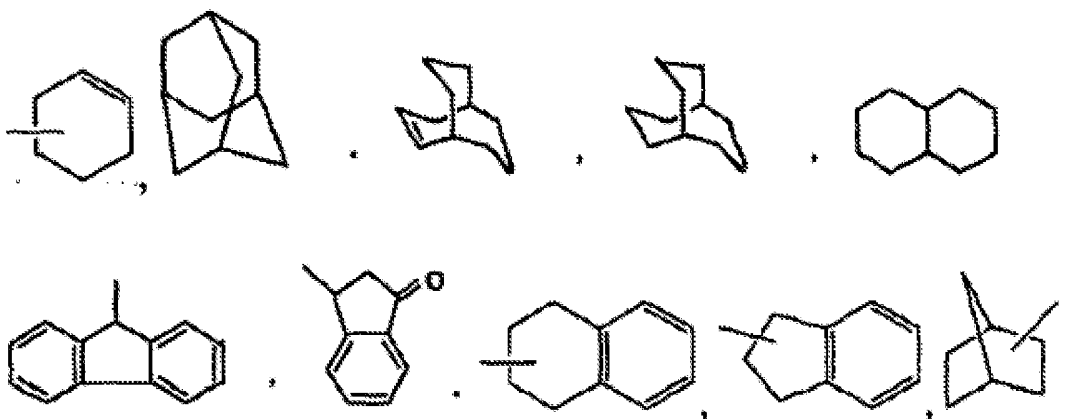
No caso de os grupos alquilo, conforme definidos antes, possuírem ligações simples para se ligarem a dois outros grupos, então são designados por grupos "alquileno". De igual modo, no caso de os grupos alcenilo, conforme definidos antes, e de os grupos alcinilo, conforme definidos antes apresentarem ligações simples para se ligarem a dois outros grupos, então são designados, respectivamente, por "grupos alcenileno" e "grupos alquinileno". Como exemplos de grupos alquileno, alcenileno e alquinileno refere-se:

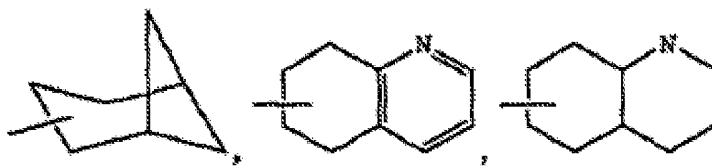




e semelhantes. Os grupos alquilenos podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários grupos descritos na definição do radical Z^1 .

O termo "cicloalquilo", tal como aqui utilizado, por si só ou como parte de um outro grupo, designa grupos hidrocarboneto cíclicos, saturados e parcialmente insaturados (que contêm 1 ou 2 ligações duplas), que possuem entre 1 e 3 anéis, incluindo os grupos monocíclico-alquilo, bicíclico-alquilo e tricíclico-alquilo, que contêm um total de átomos compreendido entre 3 e 20 átomos que formam os anéis, e, em alternativa, entre 3 e 7 átomos de carbono que formem o anel. Os anéis de cicloalquilos multi-anéis podem ser fundidos, ligados por pontes e/ou unidos por meio de uma ou várias ligações espiro a 1 ou 2 anéis aromáticos, cicloalquilos ou heterociclos. Como exemplos de grupos cicloalquilo refere-se ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, ciclo-heptenilo, ciclooctenilo, ciclo-hexadienilo, cicloheptadienilo,





e semelhantes.

o termo "cicloalquileno", tal como aqui utilizado, designa um grupo "cicloalquilo" que inclui ligações livres, pelo que constitui um grupo ligador, tal como



e semelhantes.

Será evidente para um especialista na matéria que no caso da designação "CO₂" conforme aqui utilizada, esta pretende designar o grupo



O termo alcoxi designa um grupo alquilo ou um grupo alquilo substituído, conforme definido antes, ligado através de um átomo de oxigénio (-O-), isto é, os grupos -OR_d, em que o símbolo R_d representa um grupo alquilo ou alquilo substituído.

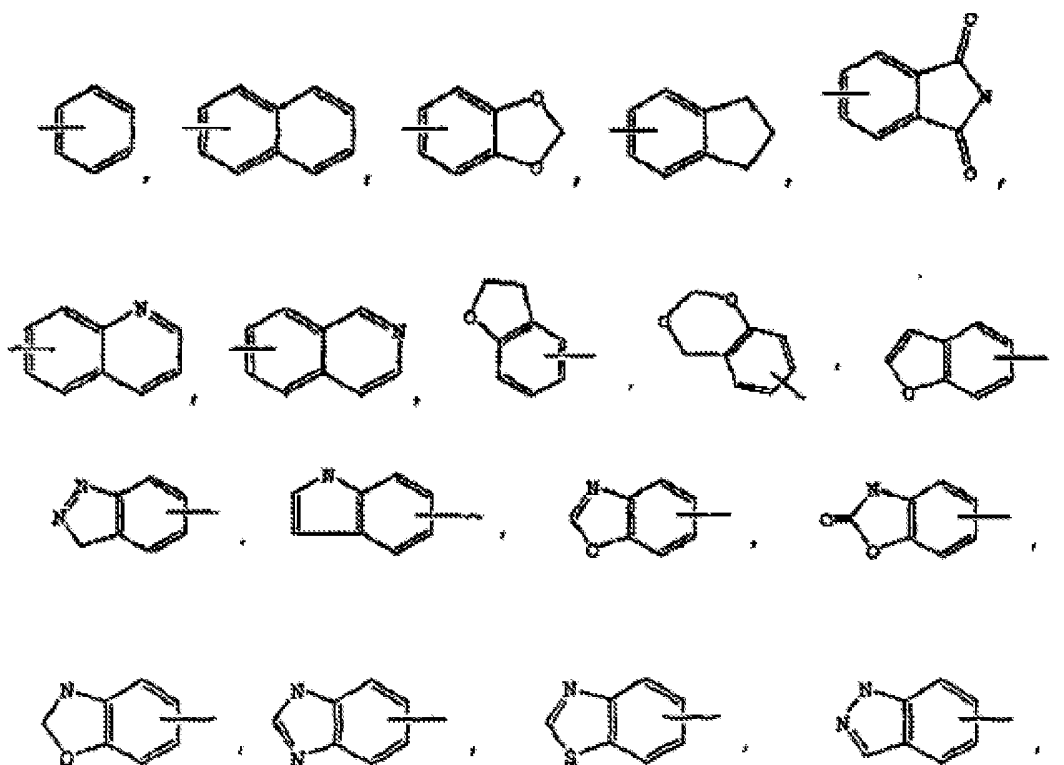
O termo "acilo designa um grupo carbonilo ligado a um radical orgânico, em particular, o grupo C(=O)R₈, em que o radical R₈ pode ser seleccionado entre alquilo, alcenilo, alquilo substituído ou alcenilo substituído, conforme aqui definidos.

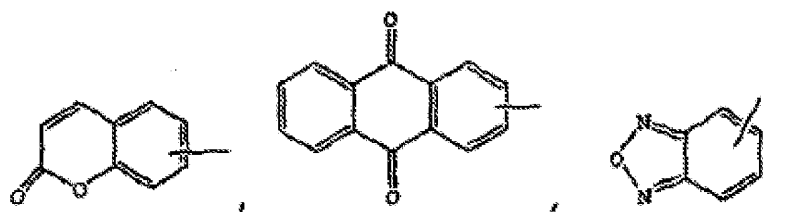
O termo "halo" ou "halogéneo" designa cloro, bromo, flúor ou iodo.

O termo "haloalquilo" designa um grupo alquilo substituído que possui um ou vários substituintes halo- por

exemplo, o termo "haloalquilo" inclui mono-, bi- ou tri-fluorometilo.

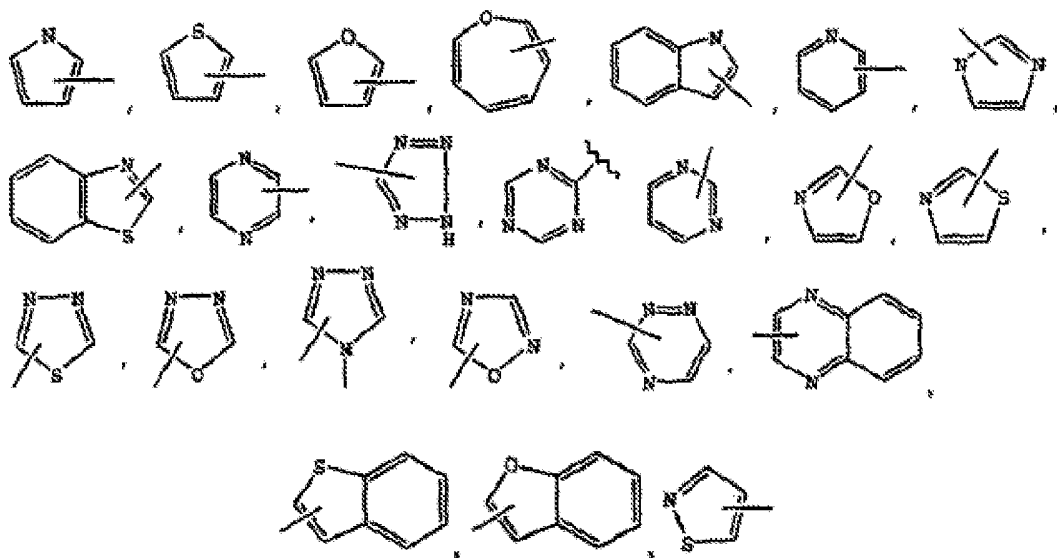
Os termos "ar" ou "arilo", tal como aqui utilizados, por si só ou como parte de um outro grupo, designam grupos homocíclicos aromáticos (isto é, hidrocarbonetos), grupos aromáticos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos que contêm entre 6 e 14 átomos de carbono na porção do anel (tais como fenilo, bifenilo, naftilo (incluindo 1-naftilo e 2-naftilo) e antracenilo) e podem conter facultativamente entre um e três anéis suplementares (cicloalquilo, heterociclo ou heteroarilo) a eles fundidos. Como exemplos refere-se:





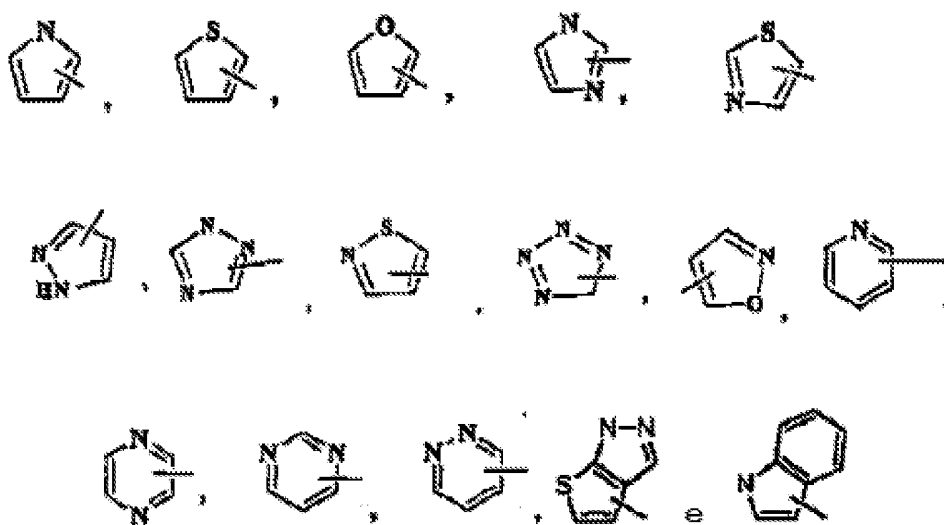
e semelhantes.

o termo "heteroarilo", tal como aqui utilizado, por si só ou como parte de um outro grupo, designa anéis aromáticos monocíclicos ou bicíclicos que contêm entre 5 e 10 átomos e que incluem entre 1 e 4 heteroátomos, tais como azoto, oxigénio ou enxofre, e em que tais anéis são fundidos com um anel arilo, cicloalquilo, heteroarilo ou heterociclo, em que os heteroátomos de azoto e de enxofre podem ser facultativamente oxidados e os heteroátomos de azoto podem ser facultativamente quaternizados. Como exemplos de grupos heteroarilo refere-se pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopirranilo, indolizininilo, benzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, di-hidroisoindolilo, tetra-hidroquinolinilo, carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo,



e semelhantes.

Nos compostos de fórmula estrutural (I), os grupos heteroarilo incluem

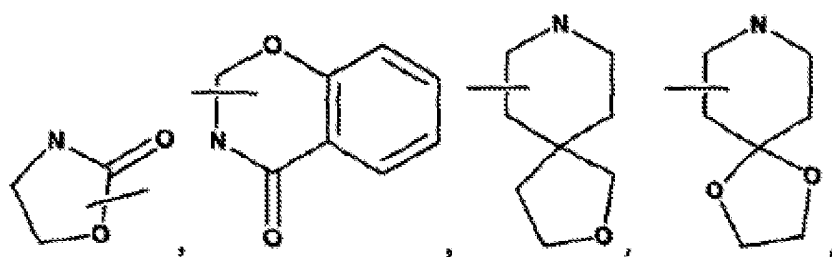
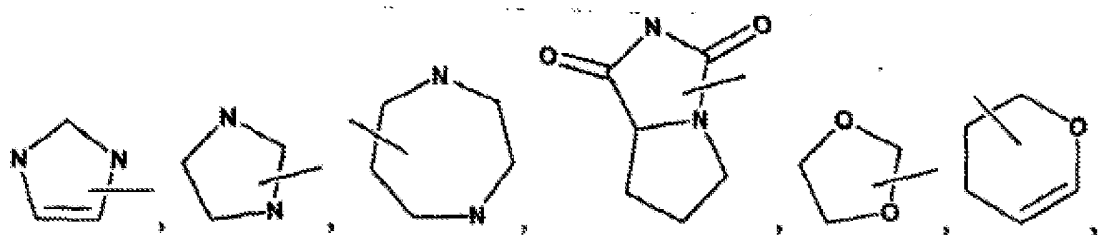
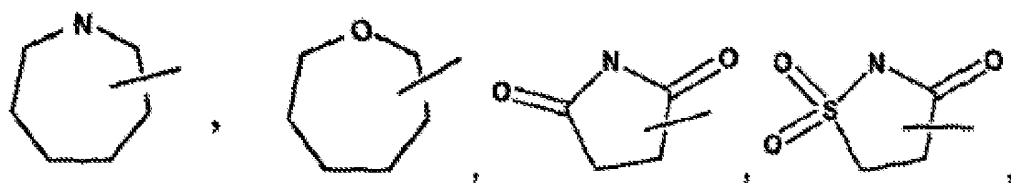
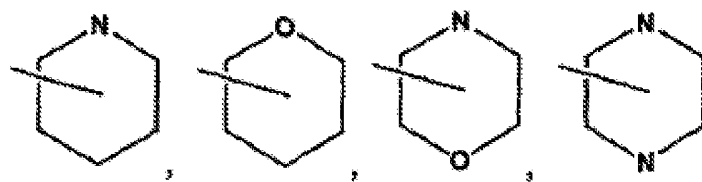
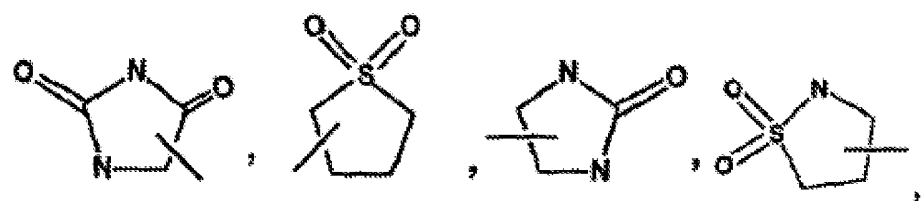


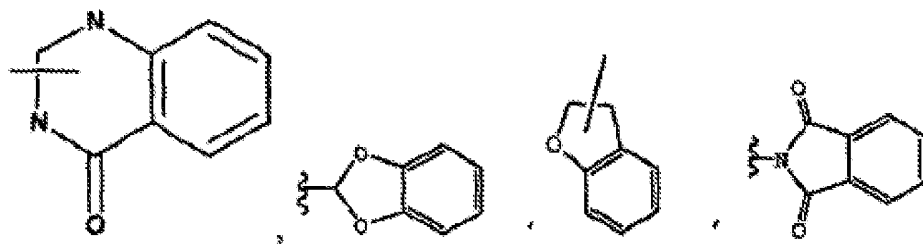
e semelhantes, os quais podem ser facultativamente substituídos em qualquer átomo de carbono ou de azoto disponíveis.

O termo "heterocíclico" ou "heterociclo", tal como aqui utilizado, por si só ou como parte de um outro grupo, designa grupos cíclicos, totalmente saturados ou

parcialmente insaturados, facultativamente substituídos (que contêm pelos menos entre 3 e 10 átomos no anel), que possuem pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel que contém átomos de carbono. Cada anel do grupo heterocíclico que contém um heteroátomos pode possuir 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de azoto, átomos de oxigénio e/ou átomos de enxofre, em que os heteroátomos de azoto e de enxofre podem ser facultativamente oxidados e os heteroátomos de azoto podem ser facultativamente quaternizados. O grupo heterocíclico pode estar ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono do anel ou do sistema de anel, se a valência o permitir. Os anéis de heterociclos multi-anéis podem ser fundidos, ligados por pontes e/ou unidos através de uma ou várias uniões espiro. Como exemplos de grupos heterocíclicos refere-se azetidínio, pirrolidínio, oxetanilo, imidazolinilo, oxazolidínio, isoxazolinilo, tiazolidínio, isotiazolidínio, tetra-hidrofuranilo, piperidínio, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidínio, 2-oxopirrolodínio, 2-oxoazepínio, azepínio, 4-piperidonilo, tetra-hidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, 1,3-dioxolano, tetra-hidro-1,1-dioxotienilo,

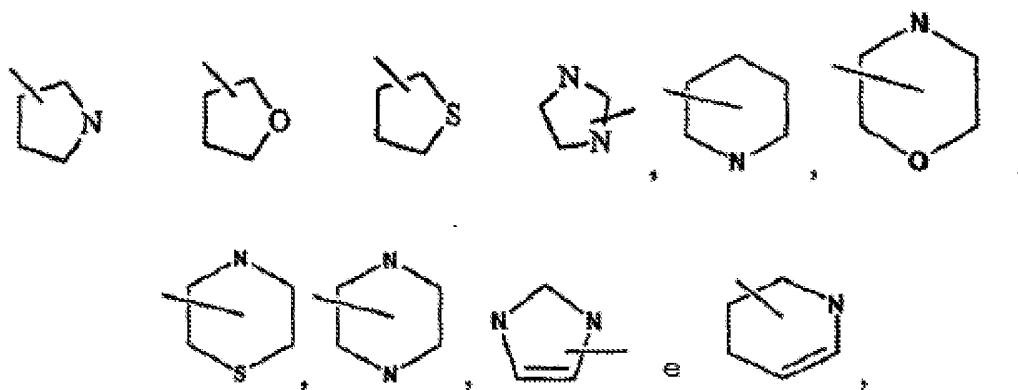






e semelhantes.

Como grupos heterociclo em compostos de fórmula estrutural (I) refere-se



os quais podem ser facultativamente substituídos.

O termo "anel" compreende homocíclico (isto é, tal como aqui utilizado, todos os átomos do anel são átomos de carbono) ou "heterocíclico" (isto é, tal como aqui utilizado, os átomos do anel incluem átomos de carbono e entre um e quatro heteroátomos seleccionados entre N, O e/ou S, também designado por heterociclo), em que, tal como aqui utilizado, cada um destes grupos (homocíclico ou heterocíclico) por ser saturado ou insaturado parcial ou totalmente (tais como, heteroarilo).

Salvo quando indicado de outro modo, no caso de ser feita referência específica a um arilo (v.g., fenilo), cicloalquilo (v.g., ciclo-hexilo), heterociclo (v.g., pirrolidinilo) ou heteroarilo (v.g., imidazolilo), tal

referência pretende incluir, salvo quando indicado de outro modo, os anéis que possuem entre 0 e 3, em alternativa entre 0 e 2, substituintes seleccionados entre os descritos antes para os grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo e/ou heteroarilo, conforme adequado.

O termo "heteroátomos" compreende oxigénio, enxofre e azoto.

O termo "carbocíclico" designa um anel monocíclico ou bicíclico, saturado ou insaturado, em que todos os átomos em todos os anéis são átomos de carbono. Assim, o termo inclui os anéis cicloalquilo e arilo. O anel carbocíclico podem ser substituído, caso este em que os substituintes são seleccionados entre os substituintes referidos antes para os grupos cicloalquilo e arilo.

Quando se utiliza aqui o termo "insaturado" para designar um anel ou um grupo, então esse anel ou grupo podem ser totalmente insaturado ou parcialmente insaturado.

Os compostos de fórmula estrutural (I) formam sais, os quais também pertencem ao âmbito da presente invenção. Uma referência a um composto de fórmula estrutural (I) também pretende incluir a referência aos seus sais, salvo quando indicado de outro modo. O termo "sal", tal como aqui utilizado, designa sais acídicos e/ou básicos formados com ácidos e bases inorgânicas e/ou orgânicas. Além do mais, no caso de um composto de fórmula estrutural I possuir um resíduo básico, tal como, mas sem que isso constitua qualquer limitação, uma amina ou um anel puridina, e um resíduo ácido, tal como, mas sem que isso constitua qualquer limitação, é possível formar iões zwitter ("sais internos"), os quais estão abrangidos pelo termo "sal", tal como aqui utilizado. São preferíveis sais farmacêuticamente

aceitáveis (isto é, não tóxicos e fisiologicamente aceitáveis), embora também possam ser úteis outros sais, v.g., para passos de isolamento ou de purificação que possam ser utilizados durante a preparação. Os sais dos compostos de fórmula estrutural I podem ser formados, por exemplo, fazendo reagir um composto de fórmula estrutural I com uma quantidade de um ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, num meio, tal como num meio em que o sal precipite, ou num meio aquoso e subsequente liofilização.

Como exemplos de sais de adição de ácidos refere-se acetatos (tais como os formados com ácido acético ou ácido tri-haloacético, por exemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzeno-sulfonatos, bissulfatos, boratos, butiratos, citratos, camforatos, camforsulfonatos, ciclopentano-propionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etano-sulfonatos, fumaratos, gluco-heptanoatos, glicerofosfatos, semi-sulfatos, heptanoatos, hexanoatos, cloridratos (formados com ácido clorídrico), bromidratos (formados com ácido bromídrico), iodridatos, 2-hidroxietano-sulfonatos, lactatos, maleatos (formados com ácido maleico), metano-sulfonatos (formados com ácido metano-sulfónico), 2-naftaleno-sulfonatos, nicotínatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tais como os formados com ácido sulfúrico), sulfonatos (tais como os aqui referidos), tartratos, tiocianatos, tolueno-sulfonatos, tais como toslato, undecanoatos e semelhantes.

Como exemplos de sais básicos refere-se os sais de amónio, sais de metais alcalinos, tais como sais de sódio, lítio e potássio, sais de metais alcalino-terrosos, tais como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas), tais como benzatinas, diciclo-hexilaminas, hidrabaminas [formadas com N,N-bis(desidroabietil)-etilenodiamina], N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butil-aminas, e sais com aminoácidos, tais como arginina, lisina e semelhantes. Os grupos básicos que contêm azoto podem ser quaternizados com agentes, tais como halogenetos de alquilo inferiores (v.g., cloretos, brometos e iodetos de metilo, etilo, propilo e butilo), sulfatos de dialquilo (v.g., sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo e diamilo), halogenetos de cadeia longa (v.g., cloretos, brometos e iodetos de decilo, laurilo, miristilo e estearilo), halogenetos de aralquilo (v.g., brometos de benzilo e fenetilo) e outros.

Os compostos de fórmula estrutural I, e os seus sais, podem existir sob a sua forma tautomérica, em que os átomos de hidrogénio são transpostos para outras partes das moléculas e as ligações químicas entre os átomos das moléculas são consequentemente rearranjadas. É evidente que todas as formas tautoméricas, caso existam, pertencem ao âmbito da invenção. Além disso, os compostos da invenção podem ter isómeros trans e cis e podem conter um ou vários centros quirais, podendo assim existir sob formas enantioméricas e diastereoméricas. A invenção abrange todos esses isómeros, misturas de diastereómeros e misturas racémicas de enantiómeros (isómeros ópticos). No caso de não ser feita qualquer referência específica à configuração (cis, trans ou R ou S) de um composto (ou de um átomo de

carbono assimétrico), então pretende-se referir qualquer um dos isómeros ou uma mistura de mais do que um isómero. O processo para a preparação pode utilizar como materiais de partida racematos, enantiómeros ou diastereómeros. No caso de serem preparados produtos enantioméricos ou diastereoméricos, então podem ser separados por métodos convencionais, por exemplo, por cristalização cromatográfica ou fraccional. Os compostos da invenção podem estar sob uma forma livre ou sob a forma de hidratos.

Faz-se ainda observar que os solvatos (v.g., hidratos) dos compostos de fórmula estrutural I também pertencem ao âmbito da presente invenção. De um modo geral, os métodos de solvatação são conhecidos na especialidade.

As expressões "composto estável" e "estrutura estável" pretendem designar um composto que é suficientemente robusto que pode ser isolado com um grau de pureza útil a partir da mistura de reacção e que pode ser formulado num agente terapeuticamente eficaz. A presente invenção pretende abranger compostos estáveis.

Faz-se ainda observar que os solvatos (v.g., hidratos) dos compostos de fórmula estrutural I também estão contemplados no âmbito da presente invenção.

A expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" pretende incluir uma quantidade de um composto da presente invenção por si só ou uma quantidade de uma combinação de compostos reivindicada ou uma quantidade de um composto da presente invenção em combinação com outros ingredientes activos que seja eficaz para inibir a IKK ou que seja eficaz para o tratamento ou para a prevenção de distúrbios inflamatórios.

Tal como aqui utilizado, o termo "tratar" ou "tratamento" compreendem o tratamento de uma doença-patologia num mamífero, em particular num ser humano, e incluem: (a) a prevenção da ocorrência da doença-patologia num mamífero e, em particular, no caso de o mamífero apresentar uma pré-disposição para essa doença-patologia, mas que ainda não tenha sido diagnosticada; (b) a inibição da doença-patologia, isto é, impedir o seu desenvolvimento; e/ou (c) abrandar a doença-patologia, isto é, provocar a regressão da doença-patologia.

Métodos de preparação

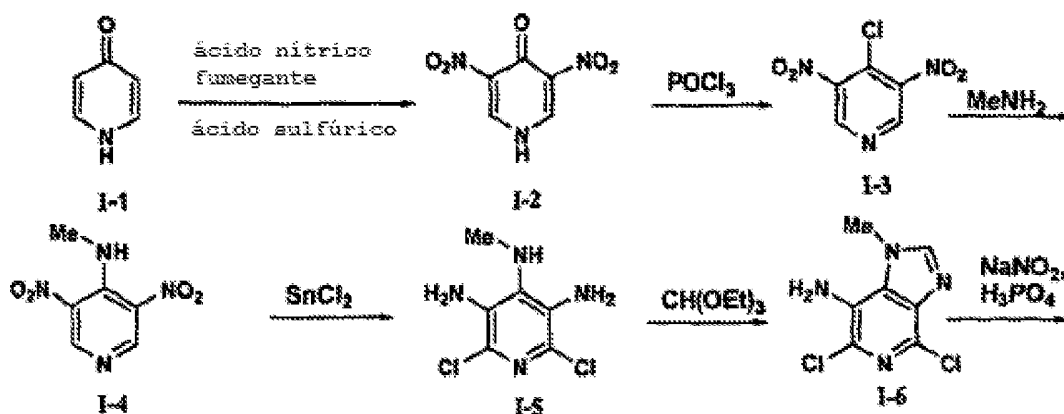
Os compostos de fórmula estrutural I podem ser preparados de acordo com os métodos ilustrados nos esquemas I a V. Tal como aí descrito, o produto final é um composto que possui a mesma fórmula estrutural do que a fórmula estrutural I. Será evidente que qualquer composto de fórmula estrutural I pode ser preparado pelos esquemas I a V por meio de uma escolha adequada de reagentes com as substituições adequadas. Os solventes, as temperaturas, as pressões e outras condições de reacção podem ser facilmente seleccionadas por um especialista na matéria. Consideram-se aqui incorporados por referência na sua totalidade todos os documentos aqui citados. Os materiais de partida encontram-se comercialmente disponíveis ou podem ser facilmente preparados por um especialista na matéria. Os constituintes dos compostos possuem as significações aqui definidas ou apresentadas na memória descritiva.

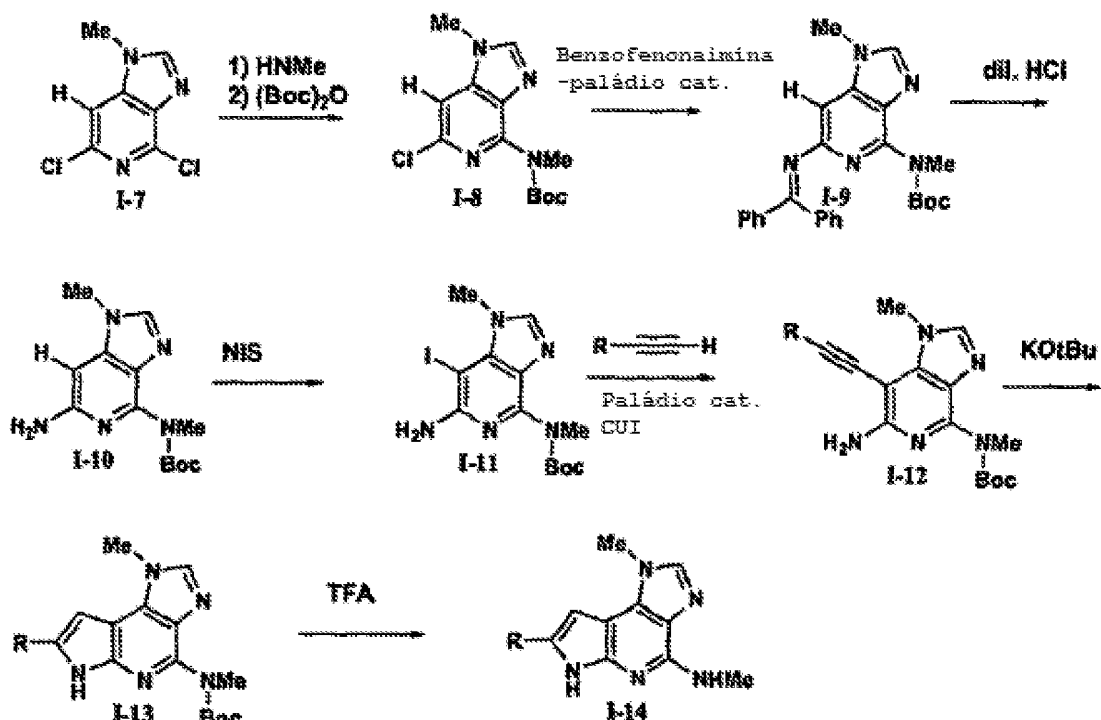
A sequência descrita no esquema I irá produzir compostos de fórmula estrutural I. A reacção de nitração de 4-hidroxi-piridina, I-1, para se obter o composto I-2

conhecido e subsequente conversão na correspondente cloropiridina I-3 conhecida. A adição subsequente de uma amina, tal como metiamina, proporciona o composto I-4, o qual não tinha sido anteriormente descrito. A redução de ambos os grupos nitro e a reacção de cloração simultânea do intermediário triaminopiridina tem lugar por meio do tratamento do composto I-4 com cloreto de estanho(II) para se obter o composto I-5. é possível efectuar a reacção deste intermediário importante com ortoformato de trietilo para se obter o imidazole fundido I-6. Por reacção de diazotização da amina sob condições redutoras obtém-se a imidazopiridina I-7, que será submetida a reacção com aminas, tais como metilamina, etilamina, para-metoxibenzilamina, etc., com elevada regiosselectividade, a qual, após protecção com anidrido de Boc ou com um reagente semelhante, proporciona o composto amino I-8. A substituição do grupo cloro com uma amina pode ser facilmente efectuada por meio da reacção designada por aminação de Buchwald (para exemplos, veja-se Yin, J., Buchwald, S. L., J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(21) 6043-6048). Assim, faz-se reagir o composto I-8 com benzofenonaimina ou como bistrimetilsililamida de lítio (para preparar directamente o composto I-10) na presença de um catalisador de paládio, utilizando de preferência Xantphos[®] enquanto ligando, para se obter o composto I-9, o qual é facilmente hidrolisado para se obter a amina I-10. A reacção da aminopiridina I-10 com N-iodossuccinimida ou com outra espécie electrofílica de iodo, tal como I₂ como triflato de prata, irá proporcionar a iodopiridina I-11. Por meio de uma reacção de Sonogashira do intermediário I-11 com um acetileno obtém-se o intermediário I-12, o qual

irá ser facilmente submetido a ciclização 5-endo-dig na presença de uma base ou de um catalisador de paládio para proporcionar o composto I-13. A remoção do grupo protector Boc com ácido trifluoroacético, na presença ou na ausência de um depurador, tal como anisole ou tioanisole, proporciona o composto I-14, que é um composto de fórmula estrutural I.

Esquema I

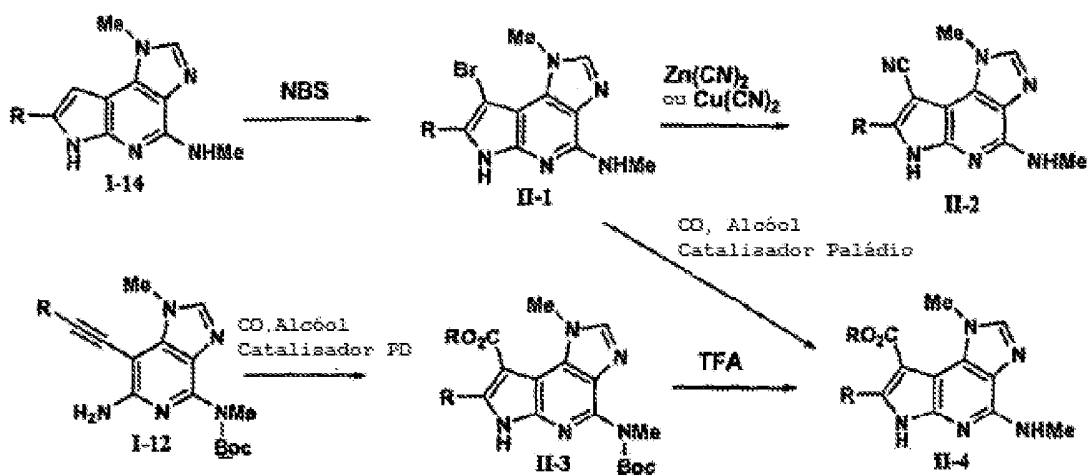




A formação de compostos substituídos na posição 8 deste sistema pode ser efectuada por meio de reacções de substituição nucleofílica, tais como reacção de halogenação, e subsequentes transformações, conforme ilustrado no esquema II. Assim, é possível submeter facilmente o composto I-14 a uma reacção de halogenação com N-clorossuccinimida, N-bromossuccinimida, N-iodossuccinimida para se preparar o intermediário II-1 (ilustrado com bromo). Este intermediário versátil pode ser submetido a diversas transformações. Para a presente memória descritiva, tem um interesse particular a reacção com cianeto de zinco na presença de paládio, ou de cianeto de cobre para se produzir o composto II-2, que é um composto de fórmula estrutural I. Também tem interesse, a reacção de carbonilação do composto II-1 para se obter o composto II-4, que é também um composto de fórmula estrutural I. Em alternativa, é possível preparar o composto II-4 a partir

de reacção de ciclização carbonilativa do composto I-12 na presença de monóxido de carbono gasoso e de um catalisador de paládio, na presença de um álcool adequado, para se obter o composto II-3, o qual é facilmente desprotegido com ácido trifluoroacético, na presença ou na ausência de anisole ou de tioanisole, para se obter o composto II-4.

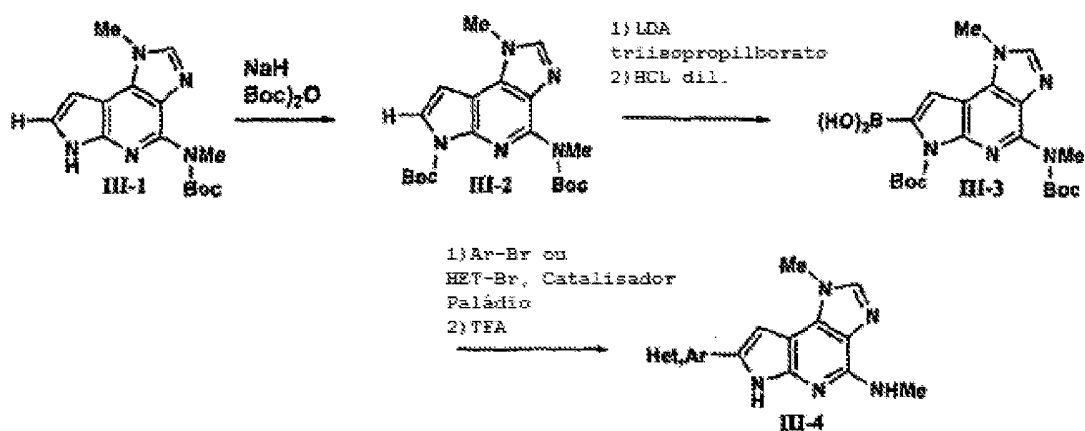
Esquema II



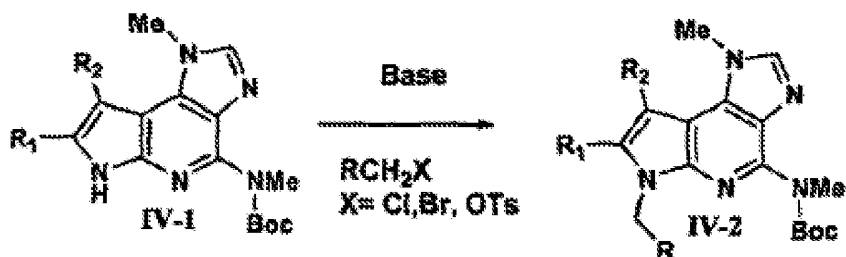
Em alternativa, no esquema III é apresentada uma via potencialmente mais versátil para os compostos de fórmula estrutural I. O composto III-1 pode ser preparado conforme descrito no esquema I, utilizando trimetilsililacetileno como parceiro de reacção com o composto I-11 e depois efectuar o passo de ciclização. A protecção do átomo de azoto do indole pode ser efectuada com uma base adequada, tal como hidreto de sódio, seguindo-se a adição de dicarbonato de diterc-butilo ($(Boc)_2O$) para se obter o composto III-2. Por desprotonação selectiva com n-butil-lítio ou com uma base suave de diisopropilamida de lítio (veja-se, Vasquez, E. *et. al.* J. Org. Chem. 2002, 67 7551-7552) e subsequente reacção com um reagente de boração, tal

como triisopropilborato, obtém-se o intermediário versátil III-3, após hidrólise. O intermediário III-3 pode reagir com diversos substratos, de acordo com um processo designado por acoplamento de Suzuki, para produzir os compostos III-4, que são compostos de fórmula estrutural I.

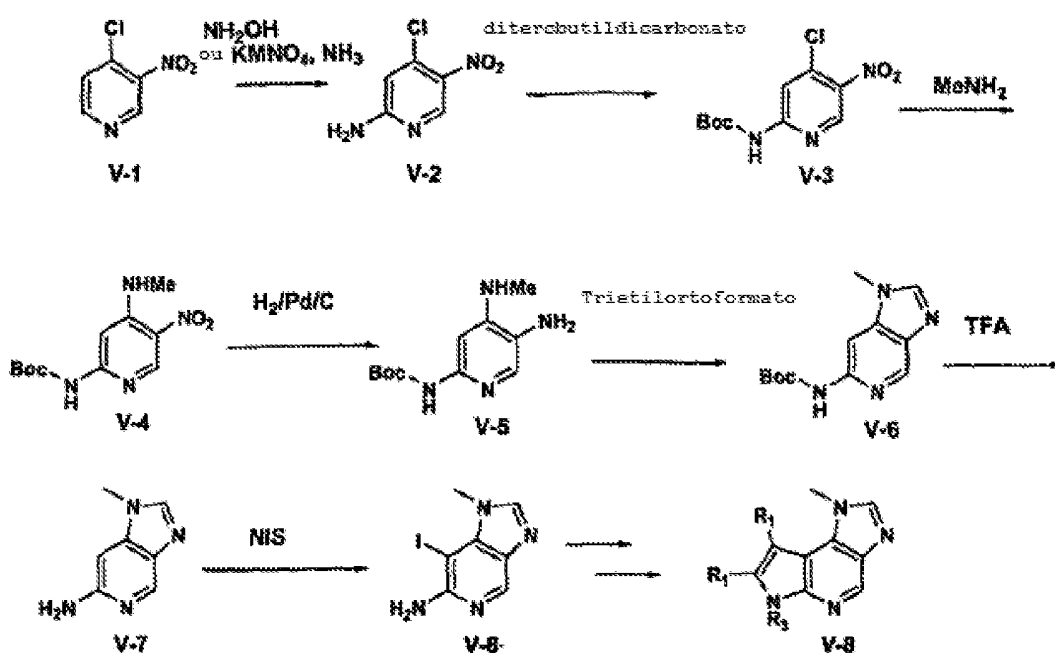
Esquema III



A substituição no átomo de azoto de pirrole pode ser efectuada normalmente por síntese directa, utilizando a síntese de Buchwald com a amina desejada, conforme descrito no esquema I, utilizando o intermediário I-8. Porém, em alguns casos poderá ser mais conveniente efectuar a substituição desejada de acordo com o descrito no esquema IV. Assim, efectua-se a desprotonação com uma base adequada, tal como hidreto de sódio, bis(trimetilsilil)-amida de sódio, butóxido de potássio, carbonato de cério e semelhantes.

Esquema IV

De um modo geral, a substituição na posição 4 do heterociclo pode ser efectuada a partir do substituinte cloro activo no intermediário I-7. Em alguns casos é mais conveniente modificar a via para o heterociclo. Um desses casos encontra-se descrito no esquema V.

Esquema V

Assim, é possível submeter 4-cloro-3-nitropiridina, comercialmente disponível, à normalmente designada por substituição nucleofílica indirecta com hidroxilamina ou

com amónia na presença de permanganato de potássio para se obter o composto V-2. A protecção da amina como derivado de Boc podem ser efectuada por meio da utilização de DMAP como base para se obter o composto V-4. A reacção de redução do grupo nitro pode ser realizada por diversos métodos normalmente conhecidos como reduções metálicas, tais como zinco, ferro e semelhantes, ou, em alternativa, utilizando hidrogénio gasoso a uma pressão compreendida entre a pressão atmosférica e 40 psi, na presença de um catalisador, tal como paládio sobre carvão, óxido de platina e semelhantes, para se obter o intermediário V-5. Por reacção da diamina V-5 com ortofomato de dietilo obtém-se o composto V-6, o qual após remoção do grupo protector utilizando ácido trifluoroacético proporciona a amina V-7. A reacção de iodação do composto V-7 com N-iodossuccinimida ou com iodo na presença de um catalisador, tal como triflato de prata, proporciona o composto V-8. A reacção de espécies de iodoamina de um modo idêntico ao descrito nos esquemas I a IV proporciona o composto V-9.

Exemplos

Os exemplos seguintes ilustram as variantes preferidas da presente invenção e não são limitativos do âmbito da presente invenção, o qual é definido nas reivindicações. As abreviaturas utilizadas nos exemplos são a seguir definidas. Os compostos dos exemplos são identificados pelo exemplo e pelo passo no qual foram preparados (v.g., "A1.1" designa o composto em epígrafe do passo 1 do exemplo A1) ou então apenas pelo exemplo, no caso do composto ser o composto em epígrafe do exemplo (por exemplo, "A2" designa o composto em epígrafe do exemplo A2).

Abreviaturas

Ac	Acetilo
AcOH	Ácido acético
aq.	Aquoso
CDI	Carbonildiimidazole
Bn	Benzilo
Bu	Butilo
Boc	terc-butoxicarbonilo
DIEA	Diisopropiletilamina
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMA	N,N-Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC	Cloridrato de 1-(3-dimetilamino- propil)-3-etilcarbodiimida
EtOAc	Acetato de etilo
Et	Etilo
EtOH	Etanol
H	Hidrogénio
h	Horas
i	<i>iso</i>
HPLC	cromatografia de elevado rendimento
HOAc	Ácido acético
HOBT	1-Hidroxibenzotriazole
Reagente de Lawesson	[2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia- 2,4-difosfetano-2-4-dissulfureto
LC	Cromatografia líquida
Me	Metilo
MeOH	Metanol
min.	Minutos
M ⁺	(M+M) ⁺

M ⁺¹	(M+H) ⁺
PF	Ponto de fusão
MS	Espectrometria de massa
n	normal
PhCONCS	Benzoilisotiocianato
Pd/C	Paládio sobre carvão
Ph	Fenilo
Pr	Propilo
PSI	Libras por polegadas ao quadrado
Tempo Ret	Tempo de retenção
ta ou TA	Temperatura ambiente
sat.	Saturado
S-Tol-BINAP	(S)-(-)-2,2'-Bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaptilo
t	terc
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetra-hidrofurano
Phenominex	Phenominex, Macclesfield, Cheshire, UK
Xantphos [®]	(9,9-Dimetil-9H-xanteni-4,5-diil)-bis[difenilfosfina]
YMC	YMC, Inc, Wilmington, NC 20403

Condições de HPLC utilizadas para determinar os tempos de retenção:

Condições LCMS = **A**:

gradiente de 2 minutos de 0-100% de B em A (A = 0,1% de TFA em água/metanol a 90/10; B = 0,1% de TFA em água/metanol a 10/90), utilizando uma coluna 'S-5 ODS', Phenominex, 4,6 x 30 mm

Condições LCMS = **B**:

gradiente de 4 minutos de 0-100% de B em A (A = 0,1% de TFA em água/metanol a 90/10; B = 0,1% de TFA em água/metanol a 10/90), utilizando uma coluna 'Waters Sunfire C 18' (4,6 x 50 mm)

Condições C:

HPLC: coluna: 'YMC S5 ODS', 4,6 X 50 mm; tempo de gradiente: 4 minutos; caudal = 4 mL/minuto; solvente A = 10% de MeOH - 90% de água - 0,2% de H₃PO₄; solvente B = 90% de MeOH - 10% de água - 0,2% de H₃PO₄; % de B inicial = 0; % de B final = 100.

Condições D:

HPLC quiral: coluna AD, 4,6 X 250 mm; hexano/MeOH/isopropanol (84/8/8) (isocrático).

Condições E:

HPLC quiral: coluna 'Chiralpak AD', 10 um, 4,6 X 250 mm; percentagem de B = 60% isocrático; caudal = 1 mL/minuto; solvente A = heptano; solvente B = 50% de MeOH - 50% de EtOH

Condições F:

HPLC quiral: coluna 'ChiralCEL OJ', 10 um, 4,6 X 250 mm; percentagem de B = 20% isocrático; caudal = 2 mL/minuto; solvente A = CO₂; solvente B = MeOH - 0,5% de DEA.

Condições G:

HPLC: coluna: 'YMC' 20 X 100 mm, S-5; tempo de gradiente: 10 minutos; caudal = 20 mL/minuto; solvente A = 10% de MeOH - 90% de água - 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH - 10% de água - 0,1% de TFA; % de B inicial = 20; % de B final = 100.

Condições H:

HPLC quiral: coluna 'ChiralCEL OD', 10 μ m, 4,6 X 250 mm; percentagem de B = 35% isocrático; caudal = 2 mL/minuto; solvente A = CO₂; solvente B = MeOH - 0,1% de DEA.

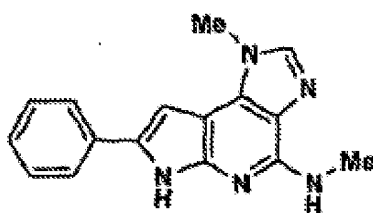
Todos os sistemas utilizaram um comprimento de onda de detecção de 254 nanómetros ou de 220 nanómetros.

De um modo geral, as reacções foram realizadas sob uma atmosfera de azoto, salvo quando indicado de outro modo.

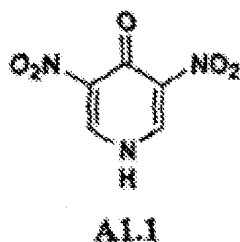
As experiências que especificarem que foram realizadas num microondas foram efectuadas num microondas 'SmithSynthesizer™' fabricado por Personal Chemistry ou num microondas 'Discover™' fabricado por 'CEM microwave'. Este forno de microondas gera uma temperatura compreendida entre 60°C e 250°C. O microondas monitoriza automaticamente a pressão, a qual está compreendida entre 0 e 290 PSI. Os tempos de reacção e as temperaturas são registados.

Exemplo A1

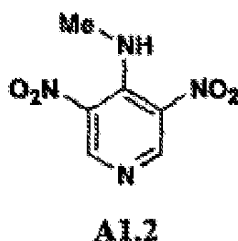
1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-fenil-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina



A1

A1.1: 3,5-Dinitro-1H-piridina-4-ona

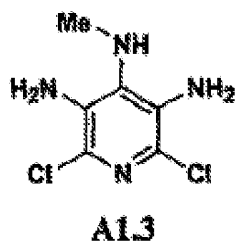
Adicionou-se progressivamente 4-hidroxipiridina (40,0 g, 0,42 mol) a ácido nítrico fumegante (140 mL) e ácido sulfúrico (500 mL). Aqueceu-se a mistura resultante até 140°C durante 12 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção em banho de gelo e verteu-se cuidadosamente sobre gelo (500 mL). Recolheu-se por filtração o sólido precipitado e secou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o composto **A1.1** (70,0 g, 90%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 4,06 (2H, s). HPLC (**B**): 98,9%, tempo de ret. = 0,173 minuto, LC/MS $(\text{M-H})^+ = 184$.

A1.2: (3,5-Dinitro-piridina-4-il)-metilamina

Adicionou-se progressivamente o composto **A1.1** (10,0 g, 0,051 mol) a uma mistura de oxicloreto de fósforo (25 mL) e PCl_5 (17,0 g, 0,082 mol). Aqueceu-se a mistura de reacção até ao refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 12 horas. Deixou-se arrefecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente e removeu-se o oxicloreto de fósforo sob uma pressão hipobárica. Colocou-se o resíduo em suspensão em

THF anidro (50 mL) e arrefeceu-se até 0°C. Adicionou-se, gota a gota, metilamina (32 mL, 2,0 M em THF, 0,064 mol), ao longo de 20 minutos sob uma atmosfera de azoto, e deixou-se aquecer a solução resultante até à temperatura ambiente ao longo de 1 hora. Evaporou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica, colocou-se o resíduo em suspensão em acetato de etilo (200 mL), filtrou-se e evaporou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica para se obter o produto impuro. Deixou-se recrystalizar o produto impuro a partir de metanol (100 mL) para se obter o composto **A1.2** com o aspecto de um sólido brônzeo (7,2 g, 71% para os dois passos). HPLC (**B**): 98%, tempo de ret. = 1,58 minutos, LC/MS (M+H)⁺ = 199.

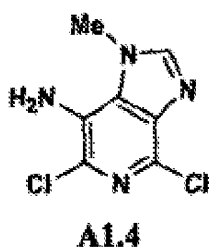
A1.3: 2,6-Dicloro-N'-metil-piridina-3,4,5-triamina



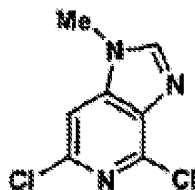
Preparou-se uma solução do composto **A1.2** (60,0 g, 0,30 mol) em ácido clorídrico concentrado (300 mL) e aqueceu-se até 90°C. Adicionou-se progressivamente cloreto de estanho(II) (85,0 g, 0,45 mol), ao longo de 1 hora, verificando-se uma efervescência vigorosa durante a adição do primeiro equivalente de cloreto de estanho. Aqueceu-se a mistura de reacção durante mais uma hora, depois adicionou-se mais cloreto de estanho (28,0 g, 0,15 mol) e manteve-se sob aquecimento durante mais 2 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção até 0°C e alcalinizou-se cuidadosamente com hidróxido de amónio concentrado (200 mL). Removeu-se

por filtração o sólido precipitado e extraiu-se o filtrado com acetato de etilo (5 x 200 mL). Secou-se os materiais orgânicos combinados (MgSO_4) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o composto **A1.3** com o aspecto de um sólido castanho (28,0 g, 46%). HPLC (**B**): 98%, tempo de ret. = 1,58 minutos, LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 208$.

A1.4: 7-Amino-4,6-dicloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina

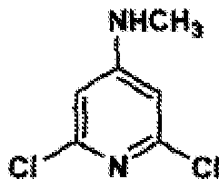


Adicionou-se trietilortoformato (25,0 mL, 0,15 mol), de uma só vez, a uma suspensão do composto **A1.3** (28 g, 0,14 mol) em acetonitrilo anidro (400 mL). Aqueceu-se a mistura de reacção até ao refluxo durante 4 horas e depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Evaporou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica para se obter o composto **A1.4** com o aspecto de um pó castanho. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8,20 (1H, s), 5,49 (2H, s lr.), 4,07 (3H, s). HPLC (**A**): 98%, tempo de ret. = 0,78 minuto, LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 218$.

A1.5: 4,6-Dicloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina**A1.5**

Preparou-se uma solução de nitrito de sódio (5,28 g; 76,5 mmol) em água (17mL) e adicionou-se, gota a gota e ao longo de 5 minutos, a uma solução agitada do composto **A1.4** (11,3 g; 52 mmol) em ácido hipofosforoso (solução a 50% em peso em água, 150 mL) a uma temperatura entre 0°C e 5°C. Deixou-se aquecer a mistura de reação até à temperatura ambiente e agitou-se durante mais 40 minutos. Arrefeceu-se a mistura em banho de gelo (0°C a 5°C) e ajustou-se o valor de pH até > 10 por meio adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (55 g em 100 mL de água). Filtrou-se a suspensão resultante. Enxaguou-se a massa resultante de filtração com água e secou-se com sucção para se obter 9,9 g (97%) do composto **A1.5** com o aspecto de, HPLC: 99%, tempo de ret. = 0,92 minuto, LC/MS (M+H)⁺ = 202,06 (204,04, 206,02).

Via alternativa para o composto A1.5**A1.6:** 2,6-Dicloro-4-metilamino-piridina



A1.6

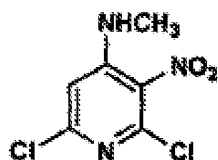
Adicionou-se, gota a gota, metilamina (solução 8 M em etanol, 5 mL; 40 mmol) a uma solução agitada de 2,4,6-tricloropiridina (5 g; 27,4 mmol), comercialmente disponível, em etanol absoluto (50 mL). Depois de se aquecer até 55°C-60°C durante 24 horas, arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e concentrou-se. Depois de se adicionar água (50 mL) ao resíduo, filtrou-se a suspensão resultante e lavou-se a massa resultante de filtração com água (3 x 10 mL). Depois de se secar ao ar, colocou-se o sólido em suspensão em diclorometano (25 mL) e agitou-se durante 10 minutos. Filtrou-se, enxaguou-se com diclorometano e secou-se para se obter 2,45 g (51%) do composto **A1.6** com o aspecto de um sólido branco. HPLC (**A**): 95%, tempo de ret. = 1,16 minutos, LC/MS (M+H)⁺ = 177,00 (178,99).

Preparação alternativa

Dissolveu-se 2,4,6-tricloropiridina (1800 g, 9,89 mol) em etanol (1800 mL). Adicionou-se uma solução a 40% de metilamina em etanol (6,3 L), ao longo de 1 hora e 40 minutos, mantendo a temperatura de reacção a uma temperatura compreendida entre 20°C e 25°C. Agitou-se a mistura de reacção durante 14 horas à temperatura ambiente e concentrou-se. Filtrou-se o produto, lavou-se com éter

metil-t-butílico (1500 mL) e secou-se para se obter o composto **A1.6** (1200 g, 68%).

A1.7: 2,6-Dicloro-4-metilamino-3-nitro-piridina



A1.7

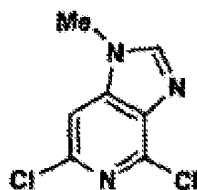
Adicionou-se progressivamente o composto **A1,6** sólido (3,5 g, 19 mmol) a uma solução agitada de ácido sulfúrico concentrado a 0°C. Foi observada efervescência. Adicionou-se, gota a gota, ácido nítrico fumegante a 90% (3,5 mL), a uma tal velocidade que a temperatura interna fosse mantida a um valor inferior a 6°C. Depois de se completar a adição (45 minutos), agitou-se a solução durante 10 minutos. Verteu-se a mistura de reacção sobre ~100 g de gelo e extraiu-se a mistura aquosa resultante com diclorometano (3 x 100 mL). Lavou-se os materiais orgânicos combinados com água (200 mL), secou-se (MgSO₄/Na₂SO₄) e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em ácido sulfúrico concentrado (25 mL) e agitou-se durante 390 minutos à temperatura ambiente. Verteu-se a mistura de reacção sobre gelo para se obter uma suspensão amarela, a qual se filtrou e se secou para se obter 2,45 g (49%) do composto **A1.7** com o aspecto de um sólido amarelo. HPLC (**A**): 95%, tempo de ret. = 1,16 minutos, LC/MS (M+H)⁺ = 177,00 (178,99).

Preparação alternativa

Arrefeceu-se ácido sulfúrico (1,4 L) até 0°C e adicionou-se progressivamente o composto **A1,6** (700 g, 3,95 mol), ao longo de 1,5 horas, mantendo a temperatura entre -5°C e 0°C. Adicionou-se ácido nítrico fumegante (700 mL), ao longo de 1 horas, mantendo a temperatura de reacção a 0°C, agitou-se mistura de reacção a 0°C durante 1 hora e verteu-se sobre gelo. Extraíu-se a mistura de reacção com diclorometano (3 x 3 L) e removeu-se o solvente sob pressão reduzida para se obter N-(2,6-dicloropiridina-4-il)-N-metilnitramida (535 g, 61%).

Perigo - embora a N-(2,6-dicloropiridina-4-il)-N-metilnitramida tenha sido preparada sem incidentes, tais intermediários deverão ser tratados com cuidado (tais como evitar choques mecânicos e calor e trabalhar com protecção).

Arrefeceu-se ácido sulfúrico (1,1 L) até 0°C. Adicionou-se progressivamente o intermediário nitramida (535 g, 2,4 mol) ao ácido sulfúrico, mantendo a temperatura de reacção a 0°C (~ 1 hora). Agitou-se a mistura de reacção durante 1 hora. A análise de uma aliquota indicou o desaparecimento da nitramida. Verteu-se a mistura de reacção sobre gelo, decorridas 1,5 horas, extraíu-se o produto com diclorometano (3 x 2 L) e removeu-se o solvente sob pressão reduzida (temp. = 35°C). Deixou-se cristalizar o resíduo por adição de n-hexano e recolheu-se o sólido para se obter o composto **A1.7** (500 g, 81%).

A1.5: 4,6-Dicloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina**A1.5**

Preparou-se uma mistura do composto **A1.7** (2,4 g; 10,8 mmol), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (9,7 g; 43 mmol) e HCl concentrado (20 mL) em metanol (80 mL) e manteve-se ao refluxo durante 1 hora. Depois de se remover os materiais voláteis sob uma pressão hipobárica, dissolveu-se o intermediário (3,4-diamino-2,6-dicloro-N-4-metilpiridina) em metanol (80 mL) e adicionou-se trimetilortoformato (10 mL). Depois de se manter ao refluxo durante 30 minutos, adicionou-se mais trimetilortoformato (10 mL) e manteve-se sob aquecimento durante 30 minutos. Depois de se remover os materiais voláteis sob uma pressão hipobárica, repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo (200 mL) e NaOH 2 N (150 mL). Lavou-se a camada orgânica com NaOH 2 N (150 mL) e com salmoura (100 mL). Secou-se (MgSO_4) e concentrou-se para se obter 2,12 g (97%) do composto **A1.5** com o aspecto de um sólido brônzeo. HPLC (**A**): 98%, tempo de ret. = 0,94 minuto, LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 202,05$ (204,04, 206,02).

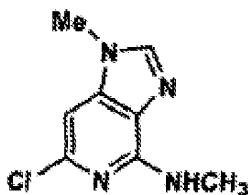
Preparação alternativa

Adicionou-se cloreto de amônio (787g) a água (5 L), à temperatura ambiente. Adicionou-se ferro (1,0 kg, 18 mol) e aqueceu-se a mistura de reacção até 90°C. Adicionou-se progressivamente o composto **A1.5** (500 g, 2,25 mmol) ao

longo de - 1 hora (observou-se formação de espuma). Manteve-se a mistura de reacção a 90°C durante 1 hora, período esse ao fim do qual a análise por TLC da mistura de reacção indicou a ausência de material de partida. Deixou-se arrefecer a mistura de reacção até 30°C, adicionou-se acetato de etilo (5 L) à mistura de reacção e filtrou-se a mistura para se remover o ferro. Separou-se as camadas e lavou-se a camada de água com uma quantidade adicional de acetato de etilo. Combinou-se a camada orgânica e removeu-se o solventes sob pressão reduzida para se obter o intermediário (3,4-diamino-2,6-dicloro-N-4-metilpiridina, 360 g, 83%), o qual se dissolveu em etanol (1,058 mL).

Adicionou-se trietilortoformato (1058 mL, 6,37 mol) à temperatura ambiente e aqueceu-se lentamente a mistura de reacção até 80°C. Manteve-se a mistura de reacção a 80°C durante ~15 horas, arrefeceu-se até 50°C e removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se n-hexano, deixou-se cristalizar o produto, recolheu-se por filtração e secou-se para se obter o composto **A1.7** (336 g, 74%, com base no composto **A1.5**).

A1.8: 4-Metilamino-6-cloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina



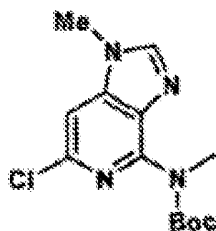
A1.8

Preparou-se uma mistura do composto **A1.5** (9,9 g; 49 mmol) e de metilamina (solução 8 M em etanol, 80 mmol, 100 mL) e aqueceu-se até 82°C durante 24 horas. Depois de se remover o materiais voláteis sob uma pressão hipobárica, triturou-se o resíduo com água (30 mL), filtrou-se e secou-se para se obter 8,89 g (93%) do composto **A1.8** com o aspecto de um sólido brônzeo. HPLC (**A**): 99%, tempo de ret. = 0,98 minuto, LC/MS (M+H)⁺ = 197,16 (199,06).

Preparação alternativa

Colocou-se numa autoclave o composto **A1.7** (260 g, 1,3 mol) e metilamina a 40% em etanol (3,0 L) e aqueceu-se a uma temperatura compreendida entre 110°C e 120°C durante 3 horas. Deixou-se arrefecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente e removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida. Triturou-se o resíduo com água (15 L), depois lavou-se com hexano (5 L) e secou-se para se obter o composto **A1.8** (228 g, 90%).

A1.9: 4-[N-(Metil)-N-(terc-butiloxicarbonil)-amino]-6-cloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina



A1.9

Dissolveu-se uma mistura do composto **A1.8** (8,89 g, 45,3 mmol) em THF anidro (50 mL) e arrefeceu-se em banho de gelo mantido a -78°C. Adicionou-se bis(trimetilsilil)-amida

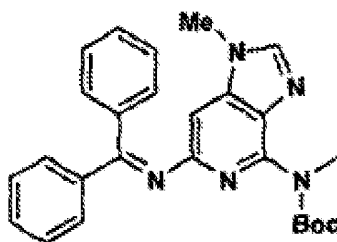
de sódio (solução 1 M em THF, 56 mL, 56 mmol) ao longo de 10 minutos e agitou-se a mistura de reacção a -78°C durante mais 25 minutos. Adicionou-se progressivamente dicarbonato de di-terc-butilo (10,4 g, 47,6 mmol) e removeu-se o banho de temperatura baixa. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 16 horas e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Dissolveu-se o produto impuro em 250 mL de acetato de etilo e lavou-se com água (2 x 100 mL) e depois com salmoura (100 mL). Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto por cromatografia através de gel de sílica (100% de acetato de etilo) para se obter 9,07 g (68%) do composto **A1.9**, LCMS tempo de ret. = 2,51 minutos, $\text{M}+\text{H}^{+} = 297,15$.

Preparação alternativa

Dissolveu-se o composto **A1.8** (50 g, 0,26 mol) em THF (2,5 L) e manteve-se a uma temperatura compreendida entre -25°C e -20°C . Adicionou-se uma solução de bis(trimetilsilil)-amida de sódio 1 M em THF (400 mL, 0,40 mol), ao longo de 30 minutos. Manteve-se a mistura de reacção a uma temperatura compreendida entre -25°C e -20°C durante 30 minutos e adicionou-se dicarbonato de di-terc-butilo (140 g, 0,64 mol) ao longo de 30 minutos (observou-se uma exotermia leve). Agitou-se a mistura de reacção a -20°C durante ~3 horas e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre água (2 L) e acetato de etilo (3 L). Separou-se as camadas e extraiu-se a camada aquosa com uma quantidade adicional de acetato de etilo (1 L). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura. Separou-se a camada orgânica, secou-se e removeu-se o

solvente sob pressão reduzida para se obter um produto impuro, o qual se agitou durante 1 hora com n-hexano, se filtrou, se lavou com uma quantidade suplementar de hexano e se secou para se obter o composto **A1.9** (62 g, 82%).

A1.10: 6-(Difenilmetilenoamino)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]-piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



A1.10

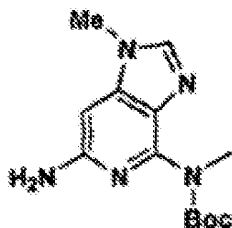
Dissolveu-se o composto **A1.9** (9,00 g, 30,64 mmol) em dimetilacetamida (100 mL) e adicionou-se benzofenona-imina (8,69 g, 46 mmol), tris(dibenzilidinaacetona)-dipaládio(0) (1,69 g, 1,84 mmol), Xantphos® (1,60 g, 2,76 mmol) e carbonato de cério (16 g, 49 mmol). Aqueceu-se a mistura de reacção até 115°C durante 5 horas e deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura de reacção e concentrou-se sob pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com água (100 mL) e agitou-se durante 10 minutos. Recolheu-se o sólido por filtração. Obteve-se uma quantidade suplementar de produto por evaporação da solução e purificação por cromatografia através de gel de sílica. Combinou-se o produto para se obter 13,85 g (~100%) do composto **A1.10**, $M+H^+$ 442,24.

Preparação alternativa

Fez-se passar uma corrente de árgon através de N,N-dimetilacetamida (480 mL) durante 30 minutos. Adicionou-se

o composto **A1.9** (40 g, 0,14 mol), benzefenona-imina (33,5 mL, 0,20 mol), Xantphos® (1,60 g, 2,76 mmol), tris(dibenzilidina-acetona)-dipaládio(0) (9,5 g, 0,01 mol) e carbonato de cério (16 g, 49 mmol). Fez-se passar árgon através da mistura de reacção durante mais 20 minutos. Aqueceu-se então a mistura de reacção sob uma atmosfera de árgon a 110°C durante 8 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Triturou-se o resíduo com éter metil-terc-butílico e secou-se para se obter o composto **A1.10** (44 g, 74%).

A1.11: 6-Amino-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



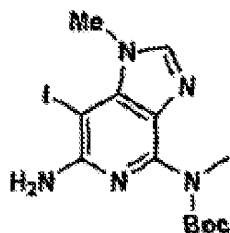
A1.11

Dissolveu-se o composto **A1.10** (13,85 g, 30,6 mmol) em THF (100 mL) e arrefeceu-se em banho de gelo. Adicionou-se, gota a gota, HCl 1 N (64 mL) e agitou-se durante mais 20 minutos. Separou-se a camada orgânica e pôs-se de parte. Neutralizou-se a camada aquosa por meio da adição de hidróxido de sódio, saturou-se com cloreto de sódio e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 100 mL). Combinou-se todas as camadas orgânicas e concentrou-se. Triturou-se o resíduo com éter anidro (100 mL) e filtrou-se para se obter 8,31 g (98%) do composto **A1.11**, $M+H^+ = 278,29$.

Preparação alternativa

Colocou-se em suspensão o composto **A1.10** (42 g, 0,095 mol) em THF (310 mL) e arrefeceu-se em banho de gelo-sal. Adicionou-se, gota a gota, HCl (0,5 N, 392 mL), mantendo a temperatura de reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e 5°C (~30 minutos). Lavou-se a mistura de reacção com acetato de etilo (3 x 300 mL) e separou-se as camadas. Alcalinizou-se a camada orgânica com uma solução aquosa de NaOH (solução a 18%) até se obter um valor de pH de 12, extraiu-se e evaporou-se para se obter o composto A1.11 (21 g, 80%).

A1.12: 6-Amino-7-iodo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



A1.12

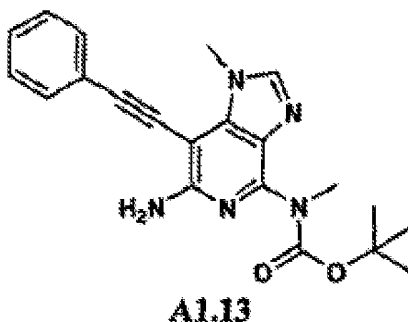
Dissolveu-se o composto **A1.11** (8,0 g, 28,9 mmol) em acetonitrilo (260 mL) e arrefeceu-se em banho de gelo. Adicionou-se progressivamente N-iodossuccinimida (6,87 g, 29 mmol), sob agitação. Agitou-se a mistura de reacção durante mais 30 minutos e depois removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo numa coluna de gel de sílica (acetato de etilo) para se obter 8,73 g (75%) do composto **A1.12**, $M+H^+ = 404,02$.

Preparação alternativa

Colocou-se em suspensão o composto **A1.11** (25,0 g, 90,2 mmol) em acetonitrilo (700 mL) e arrefeceu-se em banho de gelo-etanol. Dissolveu-se N-iodossuccinimida (NIS) (19,5 g, 84,7 mmol) em acetonitrilo (200 mL) e depois adicionou-se, gota a gota e ao longo de 1 hora, à suspensão de **A1.11**, mantendo a temperatura interna de reacção a um valor inferior a 0°C. Depois de se adicionar 70 mL de NIS, a mistura de reacção ficou homogénea. Depois de se completar a adição de NIS, agitou-se a mistura de reacção a 0°C durante mais 15 minutos e depois extinguiu-se com uma solução de hidrogeno-sulfito de sódio (2 M, adição, gota a gota, de 500 mL ao longo de 1 hora a 0°C). Separou-se a camada orgânica e evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Extraíu-se a camada aquosa restante com diclorometano (3 x 300 mL), adicionou-se os materiais orgânicos combinados ao resíduo original evaporado e evaporou-se novamente sob uma pressão hipobárica. Retomou-se este resíduo com diclorometano (500 mL) e lavou-se com água (500 mL). Secou-se a camada orgânica (Na_2SO_4), agitou-se com carvão descolorante (5 g), depois filtrou-se e efectuou-se a pré-absorção em celite. Purificou-se por cromatografia em coluna (gradiente de diclorometano $\rightarrow$ acetato de etilo) para se obter um sólido amarelo (31,3 g), o qual foi misturado com metanol anidro (40 mL) e depois filtrado para se obter o composto **A1.12** puro (26,6 g). Evaporou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica e repetiu-se o processo (2x) com a pasta/massa resultante de filtração para se obter um total de 29,4 g (81%) do composto **A1.12**, $M^+ - 100$ (100%) = 304,19, $M^+ + H^+$ = 404,17, $M^+ + Na$ = 426,14. ^1H NMR (400

MHz, DMSO) δ : 7,97 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

A1.13: 6-Amino-1-metil-7-(2-feniletinil)-1H-imidazo[4,5-c]-
pridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



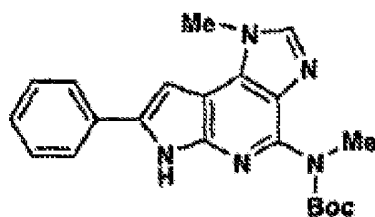
Adicionou-se, de uma só vez, iodeto de cobre (5,0 mg, 0,025 mol) e diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (4,0 mg, 0,050 mmol) a uma mistura do composto **A1.12** (100 mg, 0,25 mmol), fenilacetileno (28 mg, 0,28 mol) e trietilamina (0,11 mL, 0,75 mmol) em diclorometano (0,5 mL) à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura resultante até 40°C durante 24 horas, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, utilizando como eluente acetato de etilo, para se obter 62 mg do composto **A1.13**. LC/MS 'Phenomenex S5' 4,6 x 30mm (gradiente de 2 minutos), observado: M+H = 378,27 a 1,51 minutos.

Preparação alternativa

Preparou-se uma suspensão de **A1.12** (1,0 g, 2 48 mmol) em DMF (6,80 mL) e desgaseificou-se fazendo borbular argon através do solvente. Adicionou-se fenilacetileno (0,68 mL, 6,2 mmol) e depois acrescentou-se diclorobis-(trifenil-

fosfina)-paládio II (0,10 g, 0,149 mmol), iodeto de cobre(I) (28,4 mg, 0,06 mmol) e diisopropilamina desgaseificada (9,2 mL). Fechou-se estanquemente o tubo de pressão, submergiu-se imediatamente num banho de óleo a 60°C e agitou-se durante 30 minutos. Evaporou-se a mistura de reacção até à secura sob uma pressão hipobárica. Repartiu-se o produto impuro entre EtOAc (45 mL) e água. Após separação, lavou-se a camada de EtOAc com água e com salmoura, secou-se (N_2SO_4) e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter mais de 1,0 g de uma goma castanha. Submeteu-se a cromatografia rápida através de gel de sílica, efectuando a eluição com um gradiente de hexano:EtOAc, para se obter 0,94 g (98%) do composto **A1.13** com o aspecto de um pó amarelo pálido. HPLC (condição **C**): 92,9%, tempo de ret. 2,91 minutos, LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 378,4$.

A1.14 (preparação alternativa): metil-(1-metil-7-fenil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il)-
carbamatode terc-butilo



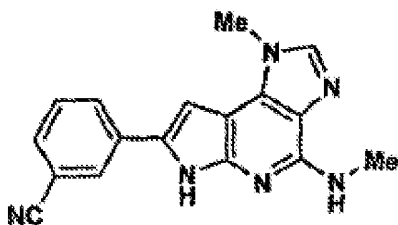
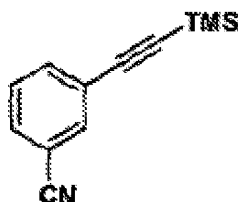
A1.14

Adicionou-se terc-butóxido de potássio (2,91 mL de uma solução 1,0 M em THF, 2,91 mmol) a uma solução do composto **A1.13** (0,88 g, 2,33 mmol) em DMA (14,7 mL). Agitou-se a solução de reacção a 80°C durante 35 minutos. Adicionou-se uma quantidade suplementar de solução de terc-butóxido de potássio (0,35 mL, 0,35 mmol) e manteve-se sob agitação a

80°C durante 2 horas. Removeu-se o DMA sob uma pressão hipobárica. Adicionou-se água (20,0 mL), depois arrefeceu-se até 0°C, recolheu-se por filtração o precipitado, enxaguou-se com gelo fundente e secou-se sob uma pressão hipobárica para se obter 0,70 g (79,5%) do composto **A1.14** com o aspecto de um sólido brônzeo, HPLC (**C**): 92,4%, tempo de ret. 2,76 minutos, LC/MS (M+H)⁺ = 378,27.

A1: 1,6-Di-hidro-N-1-dimetil-7-fenil-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

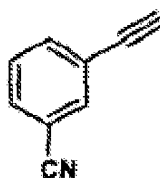
Adicionou-se, gota a gota, terc-butoxido de potássio (1 M em THF, 0,04 mL, 0,04 mmol) a uma solução do composto **A1.13** (9,3 mg, 0,025 mmol) em NMP (0,4 mL), sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura resultante até 80°C durante 2 horas, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente, extinguiu-se com água (0,5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 2 mL). Secou-se os materiais orgânicos combinados (MgSO₄) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Dissolveu-se imediatamente o resíduo (**A1.14**) em TFA, manteve-se sob agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por HPLC preparativa para se obter o composto A1 (3,2 mg) com o aspecto de um sólido esbranquiçado. LC/MS 'Phenomenex S5' 4,6 x 30 mm (gradiente de 2 minutos), observado: M+H⁺ = 278,22 a 1,310 minutos. ¹H-NMR (MeOD) 8,05 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,04 (s, 3H) e 3,22 (s, 3H).

Exemplo A2**3-[1,5-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,2-b]piridin-7-il]-benzonitrilo****A2****A2.1: 3-(2-(Trimetilsilil)-etnil)-benzonitrilo****A2.1**

A uma solução de 3-iodobenzonitrilo (25 g, 0,109 mol), disponibilizado comercialmente, iodeto de cobre(I) (2,08 g, 0,0109 mol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3,82 g, 0,0054 mol) e trietilamina (45,7 mL, 0,327 mol) em 250 de diclorometano anidro adicionou-se, gota a gota, 12,8 g (0,131 mol) de trimetilsililacetileno, a 0°C e ao longo de 10 minutos. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente de um dia para o outro. Diluiu-se a mistura de reacção com mais diclorometano, filtrou-se através de Celite e concentrou-se o filtrado. Purificou-se o material impuro por cromatografia em coluna através de gel de sílica (60-120), utilizando como eluente éter de petróleo/acetato de etilo a 95:5. Obteve-se o composto **A2.1** (20 g, 92 %) com o aspecto de um sólido castanho. ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7,79 (s,

1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 0,26 (s, 9H).

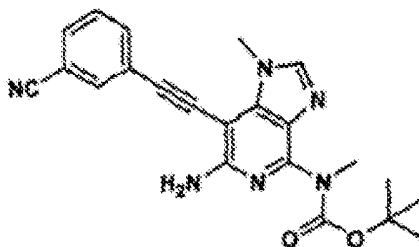
A2.2: 3-Etinilbenzonitrilo



A2.2

A uma solução de 20 g (0,01 mol) do composto **A2.1** em 400 mL de metanol adicionou-se uma solução de 0,28 g (0,005 mol) de hidróxido de potássio em 3 mL de água. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a mistura de reacção com 600 mL de água e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se o extracto com salmoura e concentrou-se. Purificou-se o produto impuro numa coluna de gel de sílica 60-120, utilizando 5% de acetato de etilo em éter de petróleo, para se obter o composto **A2.2** (10,7 g, 84%) com o aspecto de um sólido esbranquiçado. ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 3,21 (s, 1H).

A2.3: 6-Amino-7-(2-(3-cianofenil)-etinil)-1-metil-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



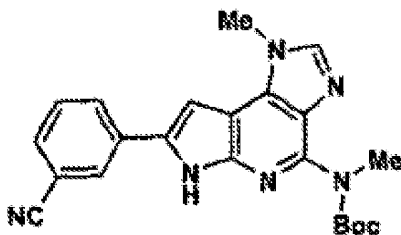
A2.3

Adicionou-se o composto **A1.12** (1,48 g, 3,66 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (155 mg, 0,22 mmol), 3-etinilbenzonitrilo (**A2,2**) (930 mg, 7,32 mmol) e trietilamina (12 mL) a N,N-dimetilformamida (8 mL). Aqueceu-se a mistura de reacção a 90°C durante 50 minutos, arrefeceu-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente acetato de etilo, para se obter 960 mg (65%) do composto **A2.3**. $M+H^+ = 403,21$.

Preparação alternativa

Adicionou-se individualmente o composto **A1.12** (8,0 g, 19,85 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (840 mg, 1,2 mmol), 3-etinilbenzonitrilo (**A2,2**) (3,2 g, 25,0 mmol) e trietilamina (60 mL) a N,N-dimetilformamida (40 mL) e fez-se borbulhar azoto através da mistura resultante durante 5 minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção a 90°C durante 20 minutos e sob uma atmosfera de azoto, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se o solvente sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente acetato de etilo, para se obter 6,5 g (81%) do composto **A2.3**. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 2,80 minutos, $M+H^+ = 403,21$.

A2.4: 3-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(N-terc-butiloxycarbonil-N-metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-benzonitrilo

**A2.4**

Dissolveu-se o composto **A2.3** (960 mg, 2,38 mmol) em dimetilacetamida (12 mL). Adicionou-se t-butóxido de potássio, 1 M em THF (2,6 mL, 2,6 mmol), e aqueceu-se a mistura de reacção em banho de óleo, mantido a 80°C, durante 20 minutos. Deixou-se arrefecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente acetato de etilo, para se obter 517 mg (54%) do composto **A2.4**. $M+H^+ = 403,34$.

Preparação alternativa

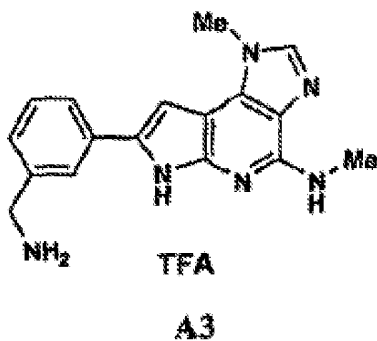
Dissolveu-se o composto **A2.3** (6,8 g, 16,84 mmol) em dimetilacetamida (85 mL). Adicionou-se t-butóxido de potássio (1 M em THF, 16,94 mL, 16,94 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção em banho de óleo, mantido a 80°C, durante 20 minutos. Deixou-se arrefecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente acetato de etilo, para se obter 4,33 g (64%) do composto **A2.4**. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 2,80 minutos, $M+H^+ = 403,34$.

A2.5: 3-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-benzonitrilo

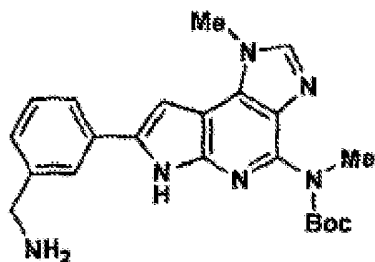
Dissolveu-se o composto **A2.4** (12 mg, 30 mmol) numa mistura a 1:1 de TFA e de cloreto de metileno e agitou-se durante 1 hora. Removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de fase inversa para se obter 6,8 mg (75%) do composto **A2**. LC/MS 'Phenomenex S5' 4,6 x 30 mm (gradiente de 2 minutos), observado: $M+H^+$ = 203,23 a 1,23 minutos. 1H -NMR (d_6 -DMSO): 12,2 (s 1r, 1H), 8,32 (s 1r, 2H) 8,17-8,15 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,04 (s, 3H).

Exemplo A3

Sal trifluoroacetato de 7-[3-(aminometil)-fenil]-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina



A3.1 7-[3-(Aminometil)-fenil]-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-(t-butiloxicarbonil-amina)

**A3.1**

Dissolveu-se o composto **A2.4** (1,2 g, 2,9 mmol) em etanol (200 mL, etanol a 100%). Saturou-se a solução com amónia gasosa. Lavou-se níquel de Raney (uma espátula cheia ~1 g) com água e depois com etanol e depois adicionou-se à mistura de reacção. Juntou-se um balão de hidrogénio à mistura de reacção e agitou-se à temperatura ambiente durante 24 horas. Filtrou-se o produto e removeu-se o solvente sob pressão reduzida para se obter o composto **A3.1** (1,14 g, 94%) $M+H^+ = 407,28$.

Preparação alternativa

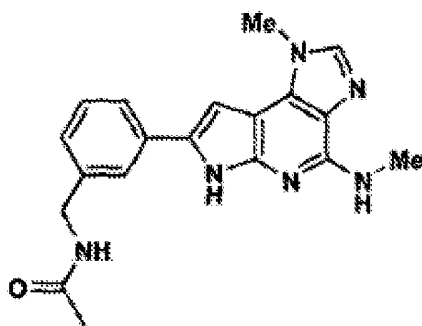
Dissolveu-se **A2.4** (5,6 g, 13,9 mmol) em etanol (300 mL, etanol a 100%) pré-saturado com amónia gasosa. Lavou-se níquel de Raney (uma espátula cheia ~1 g) com água e depois com etanol e depois adicionou-se à mistura de reacção. Juntou-se um balão de hidrogénio gasoso à mistura de reacção e agitou-se à temperatura ambiente durante 18 horas. Filtrou-se a mistura de reacção através de celite e removeu-se o solvente sob pressão reduzida para se obter o composto **A3.1** (5,7 g, 98%). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,28 minutos, $M+H^+ = 407,28$.

A3.2 Sal trifluoroacetato de 7-[3-(aminometil)-fenil]-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

Dissolveu-se o composto **A3.1** (1,14 g, 2,8 mmol) em diclorometano (3 mL) e arrefeceu-se em banho de gelo. Adicionou-se Ácido trifluoroacético (3 mL), deixou-se aquecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se durante 30 minutos. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida para se obter o composto **A3** (1,32 g, 88%), $M+H^+ = 307,24$. 1H NMR (MeOD): δ 8,20 (s 1r, 1H), 7,72-7,68 (m, 3H), 7,46 (t, $J = 7$ hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7$ hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

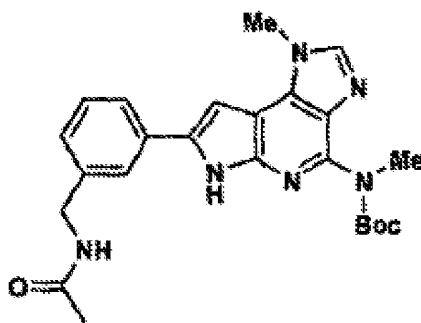
Exemplo A4

Sal cloridrato de N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-fenil]-metil-acetamida



A4

A4.1: N-[[3-1,6-di-hidro-1-metil-4-(metil-t-butiloxi-carbonilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-fenil]-metil]-acetamida



A4.1

Dissolveu-se o composto **A3.1** (30 mg, 0,074 mmol) em cloreto de metileno (0,5 mL), adicionou-se trietilamina (8,6 mg, 0,085 mmol) e arrefeceu-se a mistura em banho de gelo. Adicionou-se, gota a gota, cloreto de acetilo (6,1 mg, 0,078 mmol) e agitou-se a mistura de reacção durante 10 minutos. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado (0,5 mL), agitou-se a mistura durante mais 5 minutos e recolheu-se o produto por filtração.

Preparou-se um lote suplementar em simultâneo, utilizando o procedimento descrito antes, usando o composto **A3.1** (420 mg, 1,03 mmol), trietilamina (15 mg, 1,55 mmol), cloreto de acetilo (10,3 mg, 1,34 mmol) e cloreto de metileno (7 mL). Combinou-se o produto dos dois lotes para se obter 437 mg (88%) do composto **A4.1**. $M+H^+ = 449,18$.

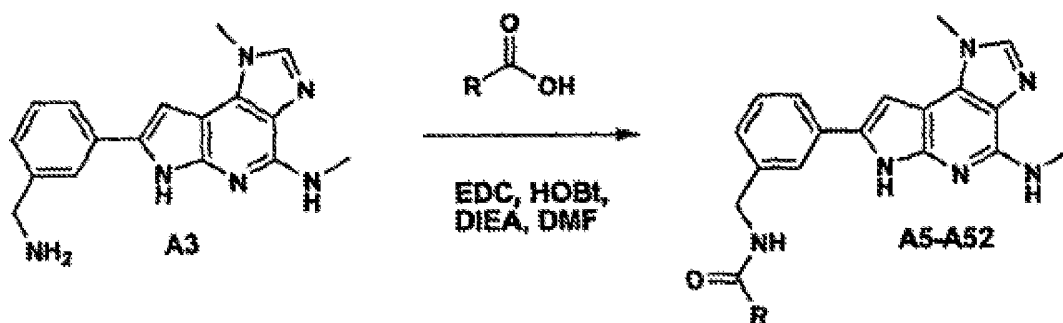
A4.2: N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-fenil]-metil]-acetamida

Dissolveu-se o composto **A4.1** (437 mg, 0,98 mmol) em metanol (15 mL). Adicionou-se HCl 4 N em dioxano (5,4 mL) e aqueceu-se a mistura de reacção em banho de óleo durante 4

horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Triturou-se o produto com éter anidro, filtrou-se e secou-se sob uma pressão hipobárica para se obter 350 mg (94%) do composto **A4** com o aspecto de um sólido branco. $M+R^+ = 349,33$. $^1\text{H NMR}$ δ 8,25, (s, 1H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

Exemplos A5 a A52

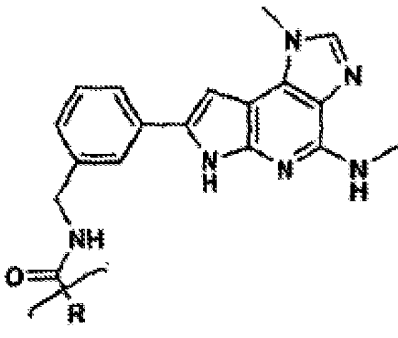
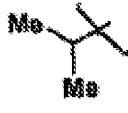
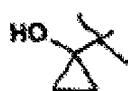
Os exemplos A5 a A52 foram preparados por meio de uma síntese paralela de acordo com o esquema a seguir apresentado.

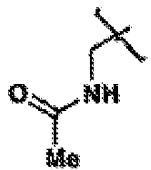
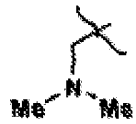
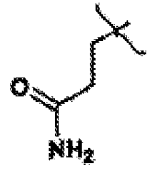


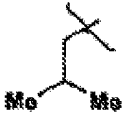
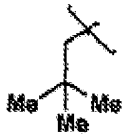
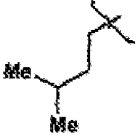
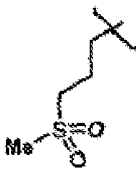
A uma cavidade individual num reactor Bohdan XT®, adicionou-se 150 uL de uma solução 0,25 M do ácido carboxílico em dimetilformamida (DMF) (0,038 mmol; 1,25 eq.), 37,5 uL de uma solução 1 M de 1-hidroxibenzotriazol em DMF (0,038 mmol, 1,25 equiv.) e 150 uL de uma solução 0,25 M de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (0,038 mmol; 1,25 eq.). Agitou-se o reactor durante 10 minutos com o auxílio de um agitador orbital. Depois adicionou-se a cada cavidade do reactor 150 uL de uma solução 0,2 M de amina em DMF (0,03 mmol; 1 eq.) e diisopropiletilamina (0,150; 5 eq.) e agitou-se o reactor

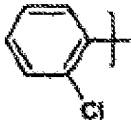
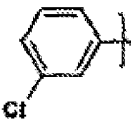
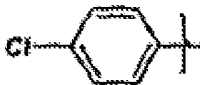
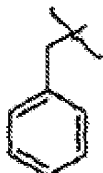
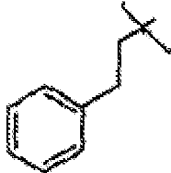
durante 16 horas a 65°C. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga, removeu-se os grupos BOC por meio da adição de 600 uL de uma solução a 30% em volume de ácido trifluoroacético (TFA) em diclorometano (DCM) a cada reactor (que continha um grupo BOC) e agitou-se o reactor durante 2 horas. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga e dissolveu-se em 600 uL de DMF e 600 uL de metanol (MeOH). Transferiu-se todo o conteúdo de cada reactor para uma placa STR e purificou-se por HPLC-MS preparativa convencional (H₂O/MeOH/0,1% de TFA, gradiente de 35%-90% de MeOH ao longo de 15 minutos, 20 x 100mm, 5 µm, coluna 'YMC ODS-A'), utilizando fraccionamento directo de massa. Reconstituiu-se a amostra purificada em MeOH:DCE a 1:1, transferiu-se para um microtubo de plástico de 2,5 mL com peso aferido, secou-se por evaporação centrífuga e pesou-se. Analisou-se o produto final por HPLC-MS (H₂O/MeOH/0,1% de TFA). Os exemplos preparados por meio deste método estão descritos no quadro **A1**.

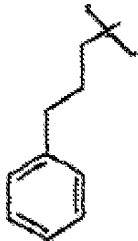
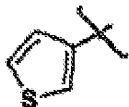
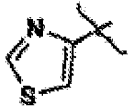
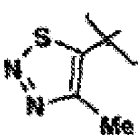
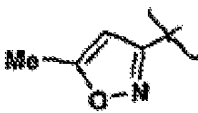
Quadro A1

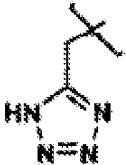
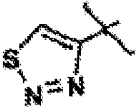
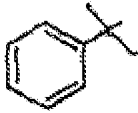
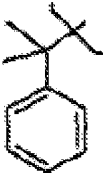
				
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A5		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-2-metil-propanamida	2,39	377,19
A6		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-2,2-dimetil-propanamida	2,56	391,2
A7		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-1-metil-ciclopropanocarboxamida	2,49	389,16
A8		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-1-hidroxiciclopropanocarboxamida	2,18	391,13

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A9		1-ciano-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-ciclopropanocarboxamida	2,37	400,14
A10		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-2-hidroxiacetamida	1,99	365,16
A11		2-(acetilamino)-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-acetamida	1,98	406,15
A12		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-2-(dimetilamino)-acetamida	1,82	392,2
A13		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-butanodiamida	1,99	406,17

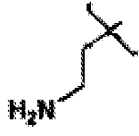
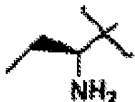
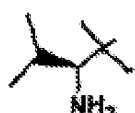
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A14		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-3-metil-butanamida	2,6	391,2
A15		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-3,3-dimetil-butanamida	2,76	405,21
A16		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-4-metil-pentanamida	2,82	405,21
A17		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-3-metoxi-propanamida	2,2	393,15
A18		4-(amino-sulfonil)-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-butanamida	2,03	456,12

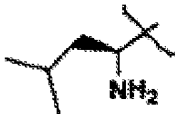
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A19		2-cloro-N-[[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)-imidazo[4,5- d]-pirrolo[2,3-b]-piridin- 7-il]-fenil]-metil]- benzamida	2,65	445,11
A20		3-cloro-N-[[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)-imidazo[4,5- d]-pirrolo[2,3-b]-piridin- 7-il]-fenil]-metil]- benzamida	2,97	445,1
A21		4-cloro-N-[[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)-imidazo[4,5- d]-pirrolo[2,3,b]-piridin- 7-il]-fenil]-metil]- benzamida	3,01	445,12
A22		N-[[3-[1,6-di-hidro-1- metil-4-(metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]-piridin-7- il]-fenil]-metil]- benzenoacetamida	2,64	425,19
A23		N-[[3-[1,6-di-hidro-1- metil-4-(metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]-piridin-7- il]-fenil]-metil]- benzenopropanamida	2,81	439,17

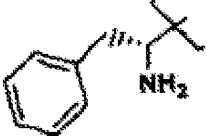
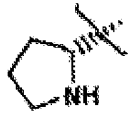
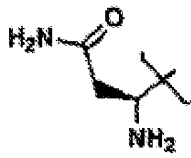
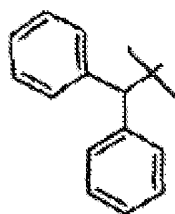
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A24		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-benzenobutanamida	2,94	453,17
A25		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-3-tiofenocarboxamida	2,57	417,11
A26		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-4-tiazolecarboxamida	2,39	418,08
A27		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-4-metil-1,2,3-tiadiazole-5-carboxamida	2,53	433,1
A28		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-5-metil-3-isoxazolecarboxamida	2,5	416,14

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A29		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-1H-tetrazole-5-acetamida	2,09	417,14
A30		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-ciclopropanocarboxamida	2,66	375,12
A31		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-1,2,3-tiadiazole-4-carboxamida	2,69	419,03
A32		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-benzamida	2,96	411,10
A33		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]- α,α -dimetilbenzenoacetamida	3,23	453,13

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A34		2-amino-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-acetamida	1,74	364,42
A35		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-2-(metilamino)-acetamida	1,74	378,36
A36		2-amino-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-(2S)-propanamida	1,78	378,36
A37		2-amino-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-(2R)-propanamida	1,77	378,36
A38		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-2-(metilamino)-(2S)-propanamida	1,81	392,39

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A39		3-amino-N-[[3-[1,6-dihidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-propanamida	1,76	378,36
A40		1-amino-N-[[3-[1,6-dihidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-ciclopropanocarboxamida	1,77	390,39
A41		2-amino-N-[[3-[1,6-dihidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-2-metil-propanamida	1,79	329,39
A42		2-amino-N-[[3-[1,6-dihidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-(2S)-butanamida	1,86	329,39
A43		2-amino-N-[[3-[1,6-dihidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-3-metil-(2S)-butanamida	1,97	406,42

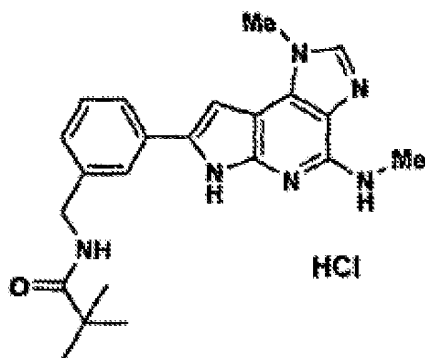
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A44		2-amino-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-3-metil-(2R)-butanamida	1,97	406,42
A45		2-amino-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-3,3-dimetil-(2S)-butanamida	2,09	420,36
A46		2-amino-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-4-metil-(2S)-pentanamida	2,16	420,44
A47		α -amino-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-(α S)-benzenoacetamida	2,05	440,32
A48		α -amino-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-(α S)-benzenopropanamida	2,23	454,35

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A49		α -amino-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-(α R)-benzenopropanamida	2,23	454,35
A50		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-(2R)-2-pirrolidinacarboxamida	1,82	404,41
A51		N ^L -[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-L-aspartamida	1,67	421,39
A52		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]- α -fenil-benzoacetamida	3,17	501,23

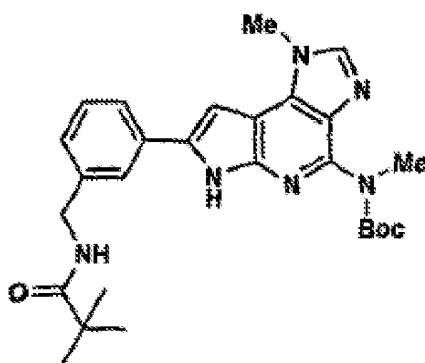
Preparação alternativa do exemplo A6

Exemplo A6

Sal cloridrato de N-[[3-[1,5-di-hidro-1-metil-4-(metil-amino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-fenil]-metil]-trimetilacetamida

**A6**

A6.1: N-[[3-[1,5-di-hidro-1-metil-4-(metil-t-butiloxi-carbonilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-fenil]-metil]-trimetilacetamida

**A6.1**

Dissolveu-se o composto **A3** (3,0 g, 7,4 mmol) em cloreto de metileno (50 mL). Adicionou-se trietilamina (1,54 mL, 11,1 mmol) e arrefeceu-se a mistura em banho de gelo. Adicionou-se, gota a gota, Cloreto de trimetilacetilo (0,78 mL, 9,24 mmol) e agitou-se a mistura de reacção durante 10 minutos. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado (3,0 mL), agitou-se a mistura durante mais 5 minutos e recolheu-se o produto por filtração para se obter 3,19 g (88%) do composto **A6.1**. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,75 minutos, $M+H^+ = 491,41$.

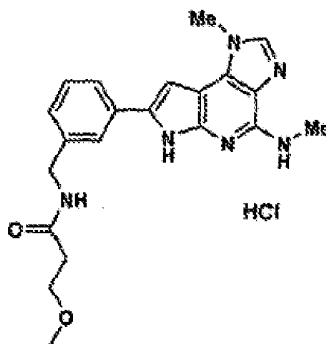
A6.2: sal cloridrato de N-[[3[1,5-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-fenil]-metil]-trimetilacetamida

Adicionou-se HCl 4 N em dioxano (25,0 mL) ao composto **A6.1** (3,19 g, 6,51 mmol) e agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante 3 horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, triturou-se o produto com éter anidro, filtrou-se e secou-se sob uma pressão hipobárica para se obter 2,76 g (94%) do composto **A6** com o aspecto de um pó amarelo. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,53 minutos, $M+H^+ = 391,46$. 1H NMR (500 MHz,) δ 8,27, (s, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,37 (t, $J = 7$ hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7$ hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,27 (s, 3H) e 1,21 (s, 9H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 177,8, 144,6, 141,3, 132,8, 131,8, 129,3, 125,6, 123,3, 122,7, 98,0, 95,0, 45,7, 42,5, 38,5, 34,0, 28,0, 27,9, 8,9.

Preparação alternativa do exemplo A17

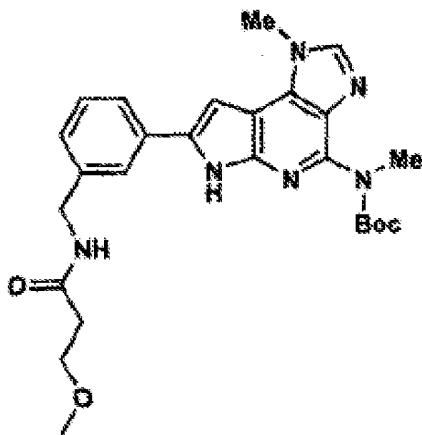
Exemplo A17

Sal cloridrato de N-[[3-[1,5-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-fenilmetil]-3-metoxipropanamida



A17

A17.1: N-[[3-[1,5-di-hidro-1-metil-4-(metil-terc-butiloxi-carbonilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-fenil]-metil]-3-metoxipropanamida



A17.1

Adicionou-se, numa só porção, EDC (3,21 g, 14,37 mmol) a uma mistura de ácido 3-metoxipropiônico (0,91 g, 9,63 mmol), HOBt (1,72 g, 11,01 mmol) e DIPEA (11 mL) em acetonitrilo anidro (150 mL). Depois de se agitar durante 20 minutos, adicionou-se o composto **A3** (2,10 g, 5,17 mmol) e manteve-se a mistura de reacção resultante sob agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. Evaporou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica (acetato de etilo) para se obter o composto **A17.1** (2,1 g, 83%). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,66 minutos, $M+H^+$ = 493,48.

A17.2: Sal cloridrato de N-[[3-[1,5-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-fenil]-metil]-3-metoxipropanamida

Adicionou-se HCl 4 N em dioxano (25,0 mL) ao composto **A17.1** (2,0 g, 4,07 mmol) e agitou-se a mistura de reacção à

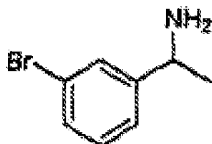
temperatura ambiente durante 2 horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, triturou-se o produto com éter anidro, filtrou-se e secou-se sob uma pressão hipobárica para se obter 1,5 g (94%) do composto **A17** com o aspecto de um pó branco. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,36 minutos, $M+H^+ = 393,39$. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,14 (s, 1H), 8,95 (s lr., 1H), 8,44-8,41 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,59 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,44 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H).

Exemplos A53-A64

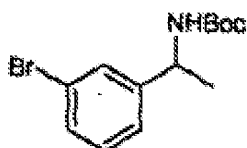
Os compostos dos exemplos **A53** a **A64** foram preparados de um modo idêntico ao descrito para o exemplo A1. Assim, submeteu-se o intermediário **A1.12** a uma reacção de acoplamento do tipo Sonoghasira (conforme descrita mais minuciosamente para a preparação do composto of **A1,13**, sendo realizada de um modo idêntico) com acetileno comercialmente disponíveis ou facilmente preparados (conforme descrito nos passos **A2.1** e **A2.2** e efectuados de um modo idêntico ao descrito *infra*). Efectuou-se a ciclização do acetileno para se obter os compostos dos exemplos do quadro **A2**, de acordo com o descrito mais minuciosamente no passo **A1.14**. Os compostos dos exemplos **A57** e **A58** foram resolvidos por HPLC quiral ('Chiralpak AD®', 4,6 x 250 mm, utilizando hexano/metanol/isopropanol a 84:8:8, com um caudal de 1 mL/minuto), partindo do composto **A56** racémico.

Intermediários de acetileno

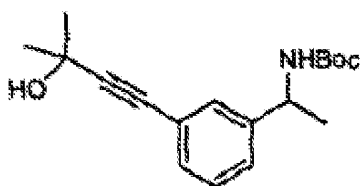
Para o exemplo A56:

A56.1: 1-(3-bromofenil)-etanamina**A56.1**

Preparou-se uma mistura de 3-bromoacetofenona (30 g, 0,1508 mol), comercialmente disponível, ácido fórmico (47 mL) e formamida (70 mL) e aqueceu-se até 220°C durante 5 horas. Arrefeceu-se o líquido castanho obtido até à temperatura ambiente, extinguiu-se com água e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e com salmoura e concentrou-se. Dissolveu-se o líquido castanho resultante em etanol (375 mL) e HCl concentrado (75 mL) e manteve-se a mistura ao refluxo de um dia para o outro. Removeu-se o etanol completamente e lavou-se a camada aquosa com éter e com acetato de etilo para remover todas as impurezas não básicas. Alcalinizou-se a camada aquosa com uma solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada de acetato de etilo com salmoura e concentrou-se para se obter 26 g (86,65%) do composto **A56.1**. Utilizou-se este composto no passo subsequente sem mais purificação. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,38 (d, 3H), 4,1 (q, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,51 (s, 1H). LS-MS $(\text{M}-\text{H})^+ = 200$.

A56.2: 1-(3-bromofenil)-etilcarbamato de terc-butilo**A56.2**

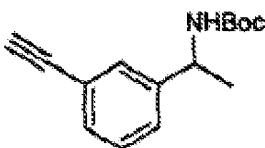
A uma solução do composto **A56.1** (15 g, 0,075 mol) em clorofórmio (150 mL) adicionou-se lentamente dicarbonato de di-terc-butilo (18 g, 0,0825 mol) a 0°C e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Removeu-se o solvente sob uma pressão hipobárica e purificou-se o composto por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente 5% de acetato de etilo em éter de petróleo, para se obter 20,6 g (94%) do composto **A56.2** com o aspecto de um sólido branco. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,4 (m, 12H), 4,8 (s 1r, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,45 (s, 1H). LS-MS ($\text{M}-\text{H}-\text{Boc}+\text{CH}_3\text{CN}$) $^+$ = 244.

A56.3: 1-(3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-ínil)-fenil)-etilcarbamato de terc-butilo**A56.3**

Dissolveu-se o composto **A56.2** (22 g, 0,073 mol) em trietilamina (220 mL), sob uma atmosfera de azoto, e adicionou-se iodeto cuproso (0,695 g, 0,0036 mol) e cloreto de bis-(trifenilfosfina)-paládio(II) (1,53 g, 0,0021 mol). A esta mistura adicionou-se lentamente 2-metil-3-butil-2-ol

(9,24 g, 0,109 mol) e aqueceu-se a 80°C durante 12 horas. Concentrou-se a mistura de reacção para remover os solventes, dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo e lavou-se com água e depois com salmoura. Concentrou-se a camada orgânica sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando 5% de acetato de etilo em éter de petróleo, para se obter 20 g (90%) do composto **A56.3**. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,42 (s 1r, 12H), 1,63 (s, 6H), 4,7 (s 1r, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,36 (s, 1H).

A56.4: 1-(3-etinilfenil)-etilcarbamato de terc-butilo

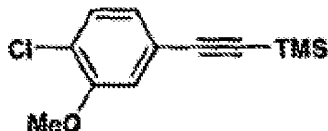


A56.4

Dissolveu-se o composto **A56.3** (20 g, 0,065 mol) em álcool isopropílico e adicionou-se hidróxido de potássio em pó (9,22 g, 0,164 mol). Aqueceu-se a mistura de reacção até 80°C durante 5 horas. Concentrou-se a mistura de reacção, dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo, lavou-se com água e com salmoura e concentrou-se. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna com uma mistura de éster de petróleo/acetato de etilo para se obter o composto **A56.4**. 6,5 g (40%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1,22 (d, 3H), 1,36 (s, 9H), 4,17 (s, 1H), 4,59 (t, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (s, 1H). LS-MS ($\text{M} + \text{Na}$) = 268.

Para o exemplo A60:

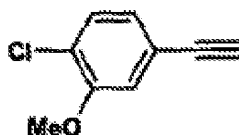
A60.1: (2-(4-cloro-3-metoxifenil)-etinil)-trimetilsitano



A60.1

Adicionou-se 5-bromo-2-cloroanisole (1,0 g, 4,52 mmol), comercialmente disponível, trimetilsililacetileno (1,07 mL, 7,5 mmol) e trietilamina (15 mL) a tolueno anidro (15 mL) e desgaseificou-se com azoto. Adicionou-se bis(acetato)-bis(trifenilfosfina)-paládio II (340 mg, 0,45 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção até ~95°C durante 30 minutos. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente, filtrou-se para remover o catalisador e diluiu-se com acetato de etilo (150 mL). Lavou-se a camada orgânica com bicarbonato de sódio saturado (50 mL) e com salmoura (50 mL), separou-se, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna através de gel de sílica, efectuando a eluição com hexano/acetato de etilo a 20:1, para se obter o composto **A60,1** (807 mg, 75%). ¹H NMR (400 MHz): δ 7,40-7,25 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 1H), 3,90, (s, 3H), 0,24 (s, 9H).

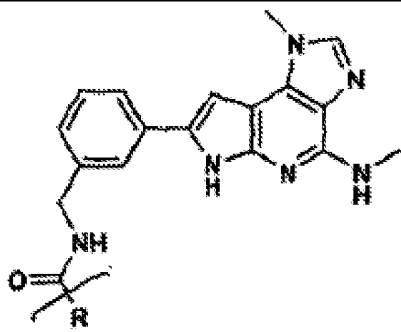
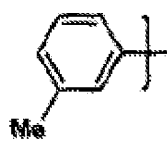
A60.2: 1-cloro-4-etinil-2-metoxibenzeno

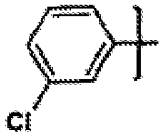
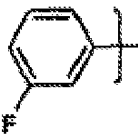
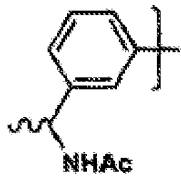
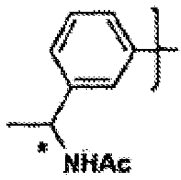
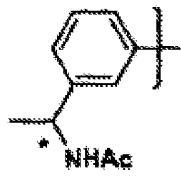


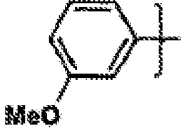
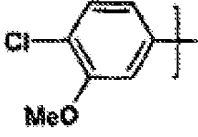
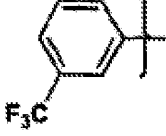
A60.2

Dissolveu-se o composto **A60.1** (807 mg, 3,38 mmol) em THF anidro (35 mL) e arrefeceu-se em banho de gelo. Adicionou-se uma solução a 1 M de fluoreto de tetra-N-butil-amónio em THF (4 mL, 4 mmol), deixou-se aquecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se durante mais 20 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção e diluiu-se em 100 mL of acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água (50 mL) e com salmoura (50 mL), secou-se sobre carbonato de potássio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter o composto **A60.2** (686 mg, 82%). ^1H NMR (400 MHz): δ 7,30-6,90 (multiplete complexo, 3H), 3,80 (s, 3H).

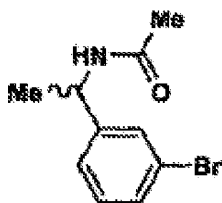
Quadro A2

				
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A53		N,1-dimetil-7-(3-metilfenil)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina-1,6-di-hidro	292,21	1,542

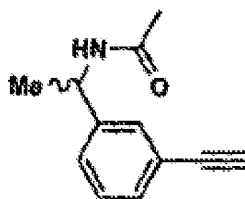
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A54		7-(3-clorofenil)-1,6-di- hidro-N,1-dimetil- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]-piridina-4- amina	312,24	1,590
A55		7-(3-fluorofenil)-1,6-di- hidro-N,1-dimetil- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]-piridina-4- amina	296,25	1,433
A56		Racémica N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)-imidazo[4,5- d]-pirrolo[2,3-b]-piridin- 7-il]-fenil]-etil]- acetamida	363,34	1,333
A57		N-[1-[3-[1,6-di-hidro-1- metil-4-(metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]-piridin-7- il]-fenil]-etil]- acetamida, Enantiómero A, eluição mais rápida	9,91 ^a	
A58		N-[1-[3-[1,6-di-hidro-1- metil-4-(metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]-piridin-7- il]-fenil]-etil]- acetamida, Enantiómero B, eluição mais lenta	13,43 ^a	

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A59		1,6-di-hidro-7-(3-metoxifenil)-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	308,28	1,435
A60		7-(4-cloro-3-metoxifenil)-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	342,27	1,647
A61		1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-[3-(trifluorometil)-fenil]-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	346,28	1,682
A62		7-(4-fluorofenil)-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	296,25	1,415
A63		1,6-di-hidro-7-(4-metoxifenil)-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	308,28	2,380
A64		7-(4-clorofenil)-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	312,27	1,557
'Chiralpak AD®', 4,6x250 mm, utilizando hexano/metanol/isopropanol a 84:8:8, com um caudal de 1 mL/minuto.				

Preparação alternativa dos compostos A56 e A57

A56.1a: N-(1-(3-bromofenil)-etil)-acetamida**A56.1a**

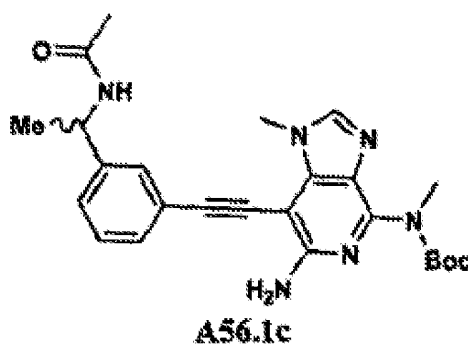
Preparou-se uma solução de **A56.1** (1,0 g, 5 mmol) e trietilamina (576 mg, 5,63 mmol) em diclorometano (30 mL) a 0°C-5°C, adicionou-se cloreto de acetilo (576 mg, 5,7 mmol) e agitou-se a mistura de reacção a 0°C-5°C durante 10 minutos e depois à temperatura ambiente durante 10 minutos. Lavou-se a mistura de reacção com uma solução saturada de NaHCO₃ (15 mL), com água (15 mL) e depois com salmoura (15 mL) e secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio. Filtrou-se a mistura e concentrou-se a solução sob pressão reduzida para se obter o composto **A56.1a** (1,125 g, 93%). HPLC: 68%, tempo de retenção: 2,448 minutos (condição B). LC/MS (M+H)⁺ = 244,08. ¹H-NMR (60775-143)

A56.1b: N-(1-(3-etinilfenil)-etil)-acetamida**A56.1b**

Preparou-se uma solução do composto **A56.1a** (1,125 g, 4,65 mmol), (trimetilsilil)-acetileno (1,1 mL, 7,7 mmol), acetato de paládio(II) (348 mg, 0,465 mol) e trietilamina (15 mL) em tolueno (15 mL), desgaseificou-se fazendo borbulhar azoto através da solução e depois agitou-se a

95°C durante 30 minutos. Filtrou-se a solução e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica com acetato de etilo para se obter o intermediário TMS-acetileno. Dissolveu-se o produto em THF (15 mL) a 0°C-5°C, adicionou-se Bu₄NF (2 mL, 1 M em THF) e agitou-se a mistura de reação durante 10 minutos. Concentrou-se a mistura de reação e diluiu-se com EtOAc (50 mL). Lavou-se a fase orgânica com água (20 mL) e com salmoura (20 mL) e secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio. Filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter um produto impuro, o qual foi purificado por cromatografia em coluna através de gel de sílica com hexano/EtOAc (de 3/7 até 100% de EtOAc) para se obter o composto **A56.1b** (345 mg, 40%). HPLC: 71%, tempo de retenção: 2,198 minutos (condição B). LC/MS (M+H)⁺ = 188,15.

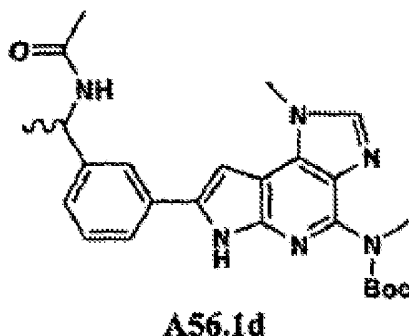
A56.1c: 7-((3-(1-acetamidoetil)-fenil)-etinil)-6-amino-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



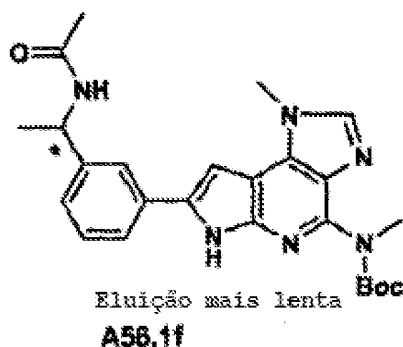
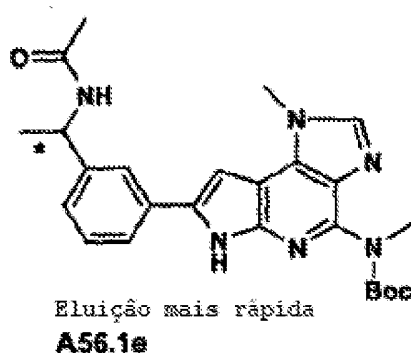
Preparou-se uma solução de **A1.12** (2,0 g, 4,96 mol), **A56.1b** (1,38 g, 7,37 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II) (208 mg, 0,296 mmol) e trietilamina (20 mL) em DMF (14 mL), desgaseificou-se fazendo borbulhar azoto

através do solvente e depois agitou-se a 90°C durante 50 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção e diluiu-se com CH₂Cl₂ (200 mL). Lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de NaHCO₃ (50 mL) e depois com salmoura (50 mL) e secou-se a camada orgânica separada sobre sulfato de magnésio. Filtrou-se a mistura e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo numa coluna de gel de sílica com EtOAc/MeOH/NH₄OH (a 200/10/1) para se obter **A56.1c** (844 mg, 37%). HPLC: 96%, tempo de retenção: 2,753 minutos (condição A). LC/MS (M+H)⁺ = 463,2.

A56.1d: N-[1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(N-metil-terc-butiloxicarbonilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-etil]-acetamida

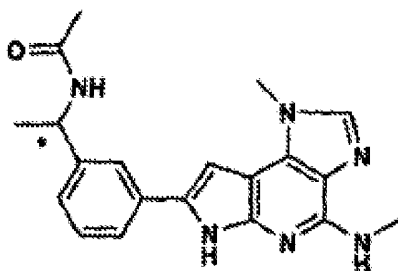


Dissolveu-se **A56.1c** (844 mg, 1,83 mmol) em dimetilacetamida (10 mL). Adicionou-se terc-butoxido de potássio (2,6 mL, 1 M em THF) e aqueceu-se a mistura de reacção a 80°C durante 50 minutos. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente, concentrou-se e purificou-se o resíduo numa coluna de gel de sílica com EtOAc/MeOH/NH₄OH (a 200/15/1) para se obter **A56.1d** (648 mg, 77%). HPLC: 96%, tempo de retenção: 2,572 minutos (condição A). LC/MS (M+H)⁺ = 463,3.

A56.1e: separação quiral de **A56.1d**

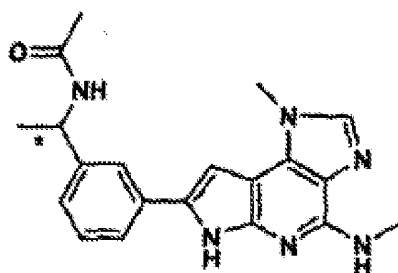
Submeteu-se o composto **A56.1d** (100 mg, 0,216 mol) a separação quiral para se obter **A56.1e** (29,4 mg, 59%). HPLC: > 98%, tempo de retenção: 2,565 minutos (condição A). HPLC quiral: 100% e.e., tempo de retenção: 9,913 minutos (condição D). LC/MS $(M+H)^+ = 463,3$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ p.p.m. 8,03 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,70 (1H, d, $J=8,14$ Hz), 7,37 (1H, t, $J=7,63$ Hz), 7,24 (1H, d, $J=7,63$ Hz), 7,19 (1H, s), 5,01 (1H, q, $J=6,95$ Hz), 4,13 (3H, s), 3,32 (3H, s), 1,93 (3H, s), 1,45 (3H, d, $J=7,12$ Hz), 1,31 (9H, s), 1,08 (3H, d, $J=6,10$ Hz) e **A56.1f** (30,1 mg, 60%). HPLC: > 98%, tempo de retenção: 2,577 minutos (condição A). HPLC quiral: 98,4% e.e., tempo de retenção: 13,427 minutos (condição D). LC/MS $(M+H)^+ = 463,3$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ p.p.m. 8,03 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,70 (1H, d, $J=8,14$ Hz), 7,37 (1H, t, $J=7,88$ Hz), 7,24 (1H, d, $J=7,63$ Hz), 7,19 (1H, s), 5,01 (1H, d, $J=7,12$ Hz), 4,13 (3H, s), 3,32 (3H, s), 1,93 (3H, s), 1,45 (3H, d, $J=7,12$ Hz), 1,31 (9H, s), 1,08 (3H, d, $J=6,10$ Hz).

Exemplo A56



Enantiómero de eluição mais rápida

Dissolveu-se **A56.1e** (29 mg, 0,063 mmol) em MeOH (0,5 mL) e adicionou-se HCl 4 N em dioxano (1 mL). Aqueceu-se a mistura de reacção a 50°C durante 90 minutos. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente, adicionou-se Et₂O (2 mL) e agitou-se a mistura resultante durante 10 minutos. Recolheu-se o sólido e secou-se para se obter **A56** (23,7 mg, 95%). HPLC: > 98%, tempo de retenção: 1,957 minutos (condição A). HPLC quiral: > 98% e.e., tempo de retenção: 5,25 minutos (condição E). LC/MS (M+H)⁺ = 363,3. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ p.p.m. 8,12 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,55 (1H, d, *J*=7,63 Hz), 7,35 (1H, t, *J*=7,88 Hz), 7,23 (1H, d, *J*=7,63 Hz), 4,92 – 5,00 (1H, m), 4,08 (3H, s), 3,18 (3H, s), 1,90 (3H, s), 1,41 (3H, d, *J*=7,12 Hz).

A57

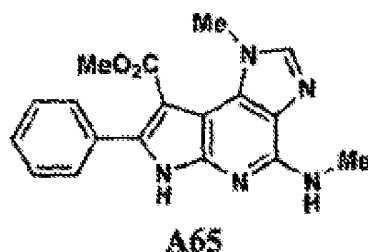
Enantiómero de eluição mais lenta

Dissolveu-se **A56.1f** (30 mg, 0,065 mmol) em MeOH (0,5 mL) e adicionou-se HCl 4 N em dioxano (1mL). Aqueceu-se a

mistura de reacção a 50°C durante 90 minutos. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e adicionou-se Et₂O (2 mL). Agitou-se a mistura de reacção durante 10 minutos. Recolheu-se o sólido e secou-se para se obter **A57** (23,1 mg, 89%). HPLC: > 98%, tempo de retenção: 1,975 minutos (condição A). HPLC quiral: 92% e.e., tempo de retenção: 7,26 minutos (condição E). LC/MS (M+H)⁺ = 363,3. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ p.p.m. 7,61 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=7,63 Hz), 7,35 (1H, t, J=7,88 Hz), 7,23 (1H, d, J=7,63 Hz), 7,10 (1H, s), 6,06 (1H, s), 4,96 (1H, d, J=7,12 Hz), 4,08 (3H, s), 3,18 (3H, s), 1,90 (3H, s) 1,41 (3H, d, J=7,12 Hz).

Exemplo A65

Éster 1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-7-fenil-metílico do ácido imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-8-carboxílico

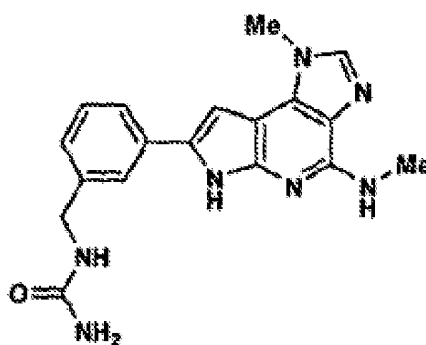


Adicionou-se **A1.13** (97 mg, 0,26 mmol), acetato de sódio (70 mg, 0,51 mmol), carbonato de potássio (71 mg, 0,50 mmol) e di-hidrato de cloreto de cobre(II) (131 mg, 0,77 mmol) a metanol anidro (6,5 mL) e desgaseificou-se purgando com azoto. Adicionou-se cloreto de paládio (5,3 mg, 0,03 mmol), colocou-se a mistura de reacção numa bomba de aço inoxidável e pressurizou-se até 20 psi com monóxido de carbono. Aqueceu-se a mistura de reacção até 60°C durante 16 horas. Deixou-se arrefecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente, evacuou-se para remover o

monóxido de carbono e deixou-se atingir a pressão atmosférica por meio da adição de ar. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Tratou-se o resíduo com uma solução saturada de cloreto de amónio (5 mL) e com hidróxido de amónio concentrado (5 mL) e extraiu-se com clorofórmio (3 x 25 mL). Secou-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto impuro por HPLC preparativa para se obter 1,6-di-hidro-*N*-1-dimetil-*N*-*t*-butiloxicarbonil-7-fenil-imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]-piridina-4-amina. Dissolveu-se o produto protegido com BOC em ácido trifluoroacético (2 mL), agitou-se durante 20 minutos e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter **A65** (42 mg, 37%). $M+H^+ = 336,26$. 1H NMR (400 MHz) MEOD δ 8,15 (s, 1H), 7,66 (t, $J=2,5$ Hz, 2H), 7,46 (s, 3H), 4,24 (s, 1,5H), 3,92 (s, 1,5H), 3,29 (s, 3H).

Exemplo A66

N-[[3-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-*d*]-pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-il]-fenil]-metil]-ureia



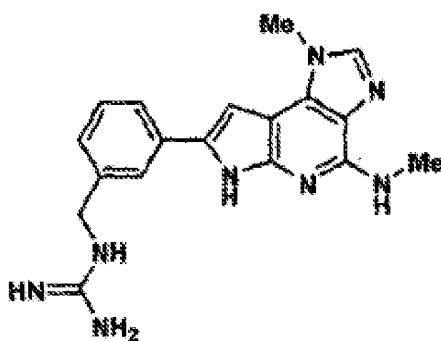
A66

Dissolveu-se **A3.1** (21 mg, 0,05 mmol) em diclorometano (1 mL). Adicionou-se trimetilsililisocianato (13,5 μ L, 0,1 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção até 60°C durante 30

minutos. Deixou-se arrefecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente, depois adicionou-se ácido trifluoroacético (0,5 mL) e agitou-se a mistura durante 0,5 hora. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o produto por HPLC preparativa de fase inversa para se obter **A66** (7,8 mg, 33%). $M+H^+ = 350,35$. 1H NMR (400 MHz) DMSO δ 11,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,8-7,70 (m, 2H), 7,40-7,30 (t, 1H), 7,18-7,08 (m, 2H), 6,43 (s br, 1H), 4,20 (d, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).

Exemplo A67

N-[[3-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-fenil]-metil]-guanidina



A67

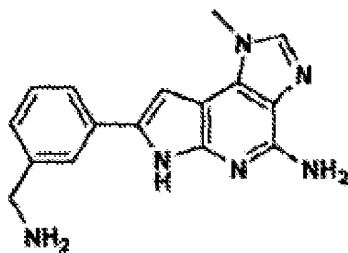
Dissolveu-se **A3.1** (21 mg, 0,05 mmol) e 1,3-bis(t-butoxicarbonil)-1-metil-2-tiopseoudourea em DMF (0,5 mL). Adicionou-se trietilamina (21 μ L, 0,053 mmol) e cloreto de mercúrio (15 mg, 0,055 mmol) e manteve-se a mistura de reacção sob agitação à temperatura ambiente durante 16 horas. Diluiu-se a mistura de reacção com 10 mL de acetato de etilo. Removeu-se os sólidos por filtração e evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por HPLC preparativa de fase inversa para se obter o intermediário protegido com boc, N-[[3-[1,6-di-hidro-1-

metil-4-(N-t-butiloxycarbonil-N-metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-fenil]-metil]-guanidina.

Dissolveu-se o sólido em cloreto de metileno (0,5 mL). Adicionou-se ácido trifluoroacético (0,5 mL) e agitou-se a mistura de reacção durante 0,5 hora. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida para se obter **A67** (17 mg, 59%). $M+H^+ = 349,34$. 1H NMR (400 MHz) MEOD δ 8,2 (s, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,33 (s, 3H).

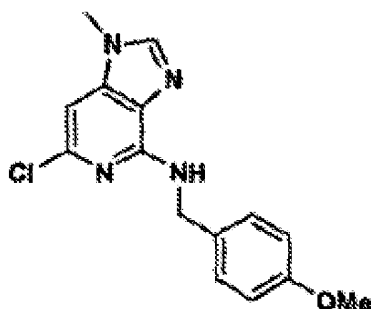
Exemplo A68

7-[3-(Aminometil)-fenil]-1,6-di-hidro-1-metil-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina



A68

A68.1: N-(4-metoxibenzil)-6-cloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-amina

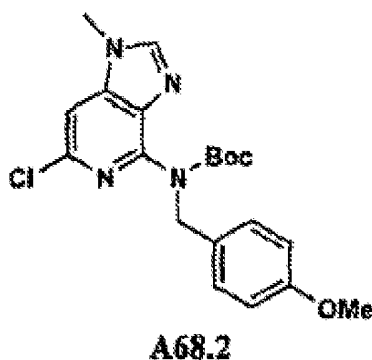


A68.1

Preparou-se **A1.5** (17,6 g, 87,6 mmol) e parametoxibenzilamina (40 mL) e aqueceu-se a 110°C durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à

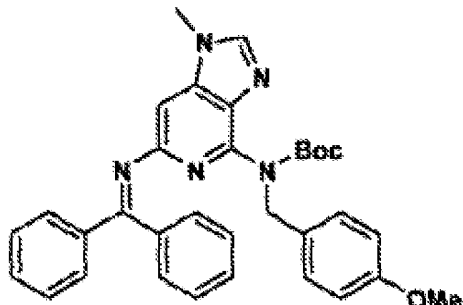
temperatura ambiente e extinguiu-se com água. Deixou-se precipitar o produto, recolheu-se por filtração e secou-se ao ar para se obter **A68.1** (24,6 g, 93%), $M+H^+ = 305,25$, 305,24.

A68.2: 4-Metoxibenzil-(6-cloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]-piridina-4-il)-carbamato de terc-butilo



Dissolveu-se **A68.1** (5,0 g, 16,6 mmol) em THF (300 mL) e arrefeceu-se até -78°C . Adicionou-se bis(trimetilsilil)-amida de sódio 1 M em THF (21 mL, 21 mmol), ao longo de 2 minutos, e manteve-se sob agitação a -78°C durante 25 minutos. Adicionou-se dicarbonato de diterc-butilo (4,0 g, 18,3 mmol), deixou-se aquecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo e água. Lavou-se a camada orgânica duas vezes com água, separou-se, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto impuro por cromatografia em coluna rápida através de gel de sílica (acetato de etilo/hexano (a 1:1) até 100% de acetato de etilo) para se obter **A68.2** (6,4 g, 96%). LCMS: tempo de ret. = 1,83 minutos, $M+H^+ = 303,23$.

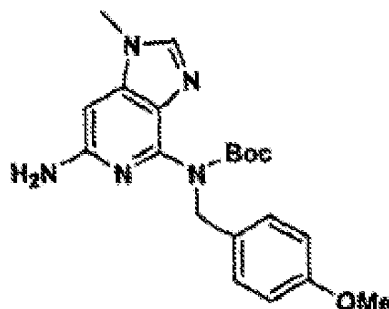
A68.3: 4-Metoxibenzil-(6-(difenilmetilenoamino)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il)-carbamato de terc-butilo



A68.3

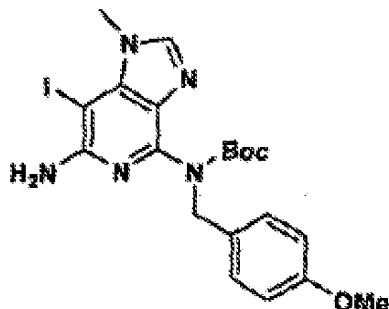
Adicionou-se **A68.2** (6,4 g, 15,9 mmol), benzefenona-imina (3,45 g, 19,1 mmol), tris(dibenzilidino-acetona)-dipaládio(0) (292 mg, 0,32 mmol), Xanthphos® (276 mg 0,48 mmol) e carbonato de céσιο (7,24 g, 22,3 mmol) a 1,4-dioxano anidro (40 mL). Aqueceu-se a mistura de reacção a 90°C de um dia para o outro, deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre água e acetato de etilo e lavou-se a camada orgânica duas vezes com água. Separou-se a camada orgânica, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida através de gel de sílica (acetato de etilo/hexano (a 1:1) até 100% de acetato de etilo) para se obter **A68.3** (6,78 g, 78%). Electropulverização MS: $M+H^+ = 548,20$.

A68.4: 4-Metoxibenzil-(6-amino-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il)-carbamato de terc-butilo

**A68.4**

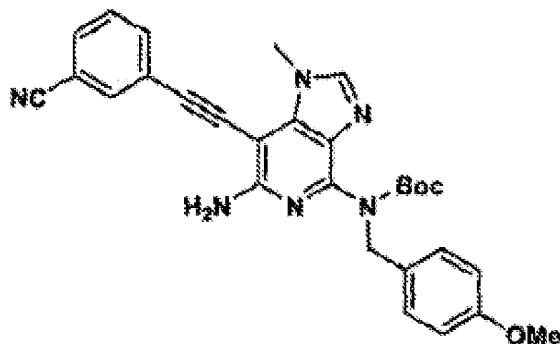
Dissolveu-se **A68.3** (100 mg, 0,18 mmol) em THF anidro (0,6 mL), adicionou-se HCl 1 M aquoso (0,4 mL) e agitou-se a mistura de reacção durante 2 minutos. Adicionou-se NaOH 1 M (0,8 mL) e extraiu-se a mistura de reacção com acetato de etilo. Separou-se a camada orgânica, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Secou-se o resíduo sob uma pressão hipobárica durante ~1h e triturou-se quatro vezes com éter dietílico. Secou-se o resíduo sob uma pressão hipobárica para se obter **A68.4** (42 mg, 60%). LCMS: tempo de ret. = 1,48 minutos, $M+H^+$ = 384,28, 284,23 (100%, $M+H^+$ - Boc). Repetiu-se a reacção numa escala maior, utilizando praticamente o mesmo procedimento. Assim, fez-se reagir **A68.3** (7,18 g, 13,1 mmol) de um modo idêntico ao descrito antes para se obter **A68.4** (4,09 g, 81%).

A68.5: 4-metoxibenzil-(6-amino-7-iodo-1-metil-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-il)-carbamato de terc-butilo

**A68.5**

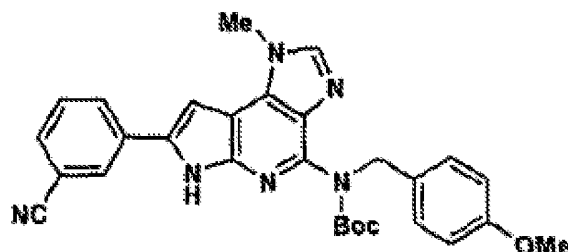
Dissolveu-se **A68.4** (4,07 g, 10,6 mmol) em acetonitrilo anidro (200 mL) e adicionou-se, de uma só vez, N-iodossuccinimida (2,65 g, 11,3 mmol). Agitou-se a mistura de reacção durante 0,5 horas, período esse ao fim do qual se adicionou mais N-iodossuccinimida (200 mg) e se agitou a mistura de reacção durante mais 0,5 horas, período esse ao fim do qual se efectuou uma segunda adição de N-iodossuccinimida (200 mg) e se agitou a mistura de reacção durante mais 0,5 hora. Evaporou-se o solvente e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida através de gel de sílica, de acetato de etilo/hexano a 1:1 até acetato de etilo/hexano a 2:1, para se obter **A68.5** (3,72 g, 69%). Electropulverização $M+H^+$ = 510,02.

A68.6: 4-Metoxibenzil-(6-amino-7-(2-(3-cianofenil)-etnil)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il)-carbamato de terc-butilo

**A68.6**

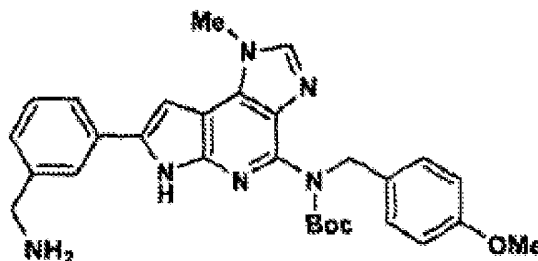
Adicionou-se **A68.5** (1,0 g, 1,96 mmol) e **A2.2** (0,5 g, 3,93 mmol) a uma mistura de trietilamina (9 mL) e N,N-dimetilformamida (7 mL) e fez-se borbulhar azoto através da mistura. Adicionou-se diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (84 mg, 0,12 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção a 90°C durante 4 horas. Deixou-se arrefecer a mistura até à temperatura ambiente e removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida através de gel de sílica, efectuando a eluição com hexano/acetato de etilo a 1:1, para se obter **A68.6** (647 mg, 65%). LCMS: tempo de ret. = 1,74 minutos, $M+H^+$ = 509,31, 409,28 (100%, $M+H^+$ - Boc).

A68.7: 3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(N-terc-butiloxicarbonil-N-(4-metoxifenilmetil)-amino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-benzonitrilo

**A68.7**

Dissolveu-se t-butóxido de potássio (172 mg, 1,54 mmol) em DMSO (9 mL). Dissolveu-se **A68.6** (623 mg, 1,23 mmol) em DMSO (9 ML) e adicionou-se, gota a gota, à solução de terc-butóxido de potássio. Depois de se completar a adição, aqueceu-se a mistura de reacção até 80°C durante 3 horas. Adicionou-se uma quantidade suplementar de t-butóxido de potássio (100 mg) e aqueceu-se a mistura de reacção durante mais 10 minutos. Nesse instante, a análise por TLC indicou o consumo total de **A68,6**. Deixou-se arrefecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente e diluiu-se com água. Filtrou-se o precipitado sob uma pressão hipobárica de um dia para o outro e evaporou-se o filtrado durante esse período. Lavou-se a massa resultante de filtração para dentro do frasco com filtro por meio da adição de metanol, recolheu-se a solução e evaporou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida através de gel de sílica, efectuando a eluição com hexano/acetato de etilo a 1:1, para se obter **A68.7** (350 mg, 56%). LCMS: tempo de ret. = 1,75 minutos, $M+H^+$ = 509,31, 409,28 (100%, $M+H^+$ - Boc). 1H NMR 400 MHz, $CDCl_3$ δ 9,52 (s 1r, 1H), 7,90, (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H) 7,66 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,44 (d aparente, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,72 (d aparente, 2H).

A68.8: 3-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(N-terc-butiloxicarbonil-N-(4-metoxifenilmetil)-amino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-benzilamina



A68.8

Dissolveu-se **A68.7** (30 mg, 0,06 mmol) em etanol a 95% (2 mL). Lavou-se um porção de níquel de Raney com etanol (20 mL). Adicionou-se uma pequena espátula cheia, saturou-se a mistura de reacção com amónia (gás) e ligou-se ao vaso de reacção um balão de hidrogénio. A reacção estava completa ao fim de 2 horas. Filtrou-se a mistura através de celite e evaporou-se sob pressão reduzida para se obter **A68.8** (46 mg, 150%). LCMS, tempo de ret. = 1,49 minutos, $M+H^+$ = 513,25, 413,26 (100%, $M+H^+$ - Boc).

Utilizou-se este material sem mais purificação no passo subsequente.

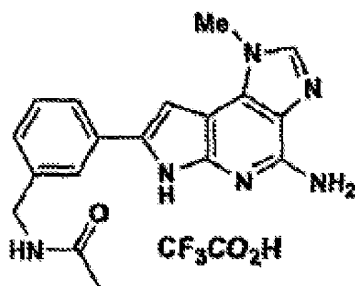
A68.9: 7-[3-(Aminometil)-fenil]-1,6-di-hidro-1-metil-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

Dissolveu-se **A68,8** (46 mg, obtido antes) numa mistura de ácido trifluoroacético e cloreto de metileno (a 1:1, 5 mL) e manteve-se sob agitação à temperatura ambiente num recipiente aberto de um dia para o outro. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, secou-se sob uma pressão hipobárica e retomou-se o resíduo em éter dietílico para se obter um sólido brônzeo (40 mg). Retomou-se o sólido em

metanol, adicionou-se gel de sílica e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Colocou-se o gel de sílica da etapa anterior por cima de uma quantidade suplementar de gel de sílica e efectuou-se a eluição do produto com uma mistura de cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amónio conc. (a 100:10:1), para se obter 13,3 mg (76% dos dois passos). LCMS: tempo de ret. = 0,95 minuto, $M+H^+$ = 293,21.

Exemplo A69

Sal trifluoroacetato de N-[[3-(4-amino-1,6-di-hidro-1-metilimidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-fenil]-metil]-acetamida

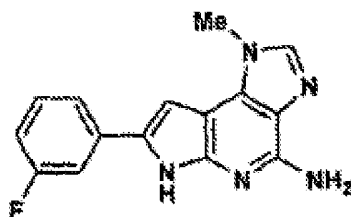


Adicionou-se ácido acético (5 mg, 0,073 mmol), HOBT (15 mg, 0,10 mmol) e diisopropiletilamina (0,1 mL, 0,70 mmol) a acetonitrilo anidro (1 mL). EDC (28 mg, 0,14 mmol) e agitou-se a mistura de reacção durante 5 minutos. Adicionou-se **A68.8** (30 mg, 0,058 mol) e agitou-se a mistura de reacção durante o fim-de-semana. Removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida, adicionou-se ácido trifluoroacético (1 mL) e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 4 horas. Evaporou-se o solvente e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna preparativa de fase inversa para se obter **A69**, sob a forma do sal trifluoroacetato (16,4 mg, 63%). LCMS: tempo de ret. = 1,1 minutos, $M+H^+$ = 335,29. 1H NMR 400 MHz, MeOD

δ : 8,15 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

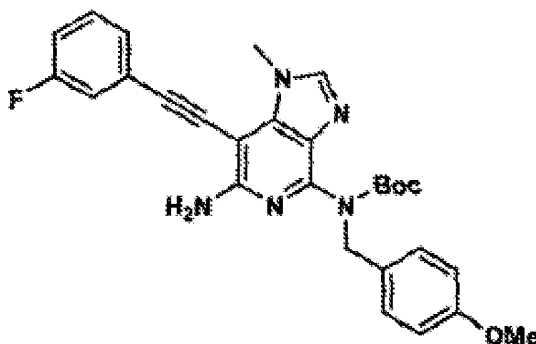
Exemplo A70

7-(3-Fluorofenil)-1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]- pirrolo-[2,3-b]piridina-4-amina



A70

A70.1: 4-Metoxibenzil-(6-amino-7-(2-(3-fluorofenil)-
etinil)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il)-carbamato
de terc-butilo

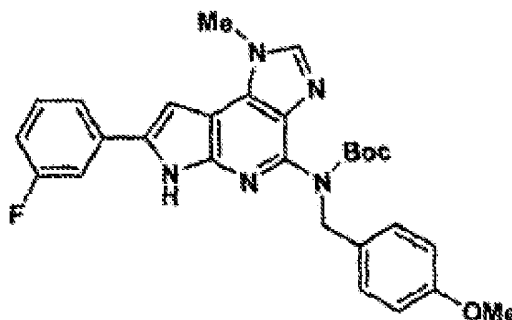


A70.1

Dissolveu-se **A68.5** (2,0 g, 3,9 mmol) e 3-fluorofenil-acetileno (0,95 g, 7,86 mmol) numa mistura de trietilamina (18 mL) e cloreto de metileno (20 mL) e desgaseificou-se fazendo passar azoto através da solução. Adicionou-se diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (200 mg, 0,2 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção a 70°C de um dia para o

outro. Removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida através de gel de sílica, efectuando a eluição com hexano/acetato de etilo a 1:1, para se obter **A70.1** (1,61 g, 81%). LCMS: tempo de ret. = 1,86 minutos, $M+H^+$ = 504,32, 404,32 (100%, $M+H^+$ - Boc). 1H NMR 400 MHz, $CDCl_3$ δ : 8,30-8,10 (s 1r, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,38-7,26 (m, 4H), 7,26 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,66 (d, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

A70.2: 7-(3-Fluorofenil)-1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-(N-(4-metoxifenilmetil)-N-terc-butiloxicarbonil)-amina



A70.2

Tratou-se o composto **A70.1** (1,61 g, 3,22 mmol) de um modo idêntico ao descrito no passo **A68.7** para se obter **A70.2** (0,75 g, 47%). LCMS: tempo de ret. = 1,88 minutos, $M+H^+$ = 502,24, 402,24 (100%, $M+H^+$ - Boc).

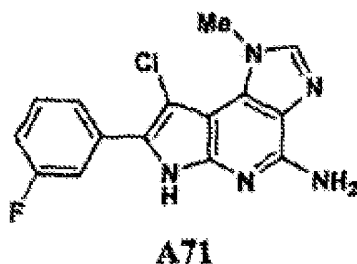
A70.3: 7-(3-Fluorofenil)-1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

Adicionou-se ácido trifluoroacético (1,2 mL) a uma mistura de **A70.2** (100 mg, 0,20 mmol) e anisole (0,43 mL). Agitou-se a mistura de reacção de um dia para o outro à

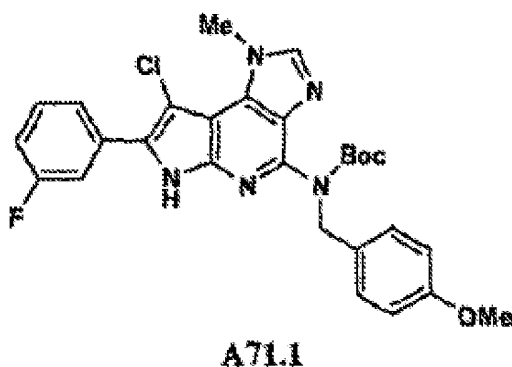
temperatura ambiente. Removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida e triturou-se o sólido com éter dietílico. Deixou-se o sólido recrystalizar a partir de metanol para se obter **A70** (11 mg, 20%), sob a forma do sal trifluoroacetato. LCMS: tempo de ret. = 1,39 minutos, $M+H^+$ = 282,23. 1H NMR 500 MHz, CD_3OD δ : 8,09 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,10 (s, 3H).

Exemplo A71

Sal trifluoroacetato de 8-cloro-7-(3-fluorofenil)-1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina



A71.1: 7-(3-Fluorofenil)-1,6-di-hidro-1-metil-8-cloro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-(N-(4-metoxifenil-metil)-N-terc-butiloxicarbonil)-amina



Dissolveu-se **A70.2** (100 mg, 0,20 mmol) e N-clorossuccinimida (27 mg, 0,2 mmol) em acetonitrilo anidro

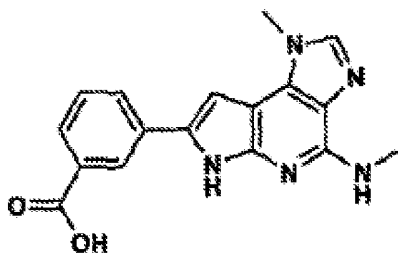
e aqueceu-se até 100°C num recipiente fechado estanquemente durante 30 minutos. Deixou-se arrefecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente, período esse durante o qual o produto precipitou. Recolheu-se **A71.1** (57 mg, 53%) com o aspecto de um sólido branco. LCMS: tempo de ret. = 1,95 minutos, $M+H^+$ = 536,27, 436,27 (100%, $M+H^+$ - Boc). 1H NMR 500 MHz, CD_3OD δ : 8,06 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8Hz$, 1H), 7,65 (d, $J=9Hz$, 1H), 7,54-7,46 (m, d aparente de d, 1H), 7,27 (d, $J=9Hz$, 2H), 7,18-7,12 (m, t aparente, 1H), 6,72 (d, $J=8Hz$, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,30 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

A71.2: sal trifluoroacetato de 8-cloro-7-(3-fluorofenil)-1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

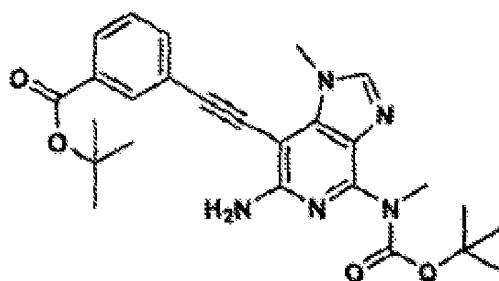
Adicionou-se ácido trifluoroacético (1 mL) a uma mistura de **A71.1** (57 mg, 0,11 mmol) e anisole (0,25 mL) e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida, triturou-se o sólido com éter dietílico e secou-se para se obter **A71** (40 mg, 87%). LCMS: tempo de ret. = 1,70 minutos, $M+H^+$ = 316,15.

Exemplo A72

Ácido 3-(1-metil-4-metilamino-1,6-di-hidro-1,3,5,6-tetraaza-as-indaceno-7-il)-benzóico

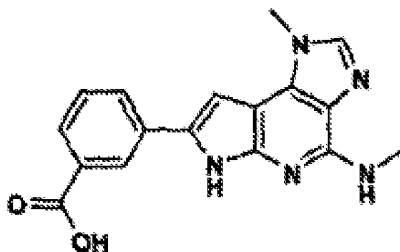
**A72**

A72.1: éster terc-butílico do ácido 3-[6-amino-4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]-piridin-7-iloetilnil]-benzóico

**A72.1**

Adicionou-se, de uma só vez, diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (104 mg, 0,145 mmol) a uma mistura de **A1.12** (1,0 g, 2,48mmol), éster terc-butílico do ácido 3-etinil-benzóico (753 mg, 3,72 mmol) e trietilamina (10 mL) em DMF (7,0 mL) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura resultante a 90°C durante 50 minutos, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, utilizando acetato de etilo:hexano como eluente, para se obter 765 mg (65%) de **A72.1**. Encontrado: M+H = 478,21.

A72: Ácido 3-(1-metil-4-metilamino-1,6-di-hidro-1,3,5,6-tetraaza-as-indaceno-7-il)-benzóico

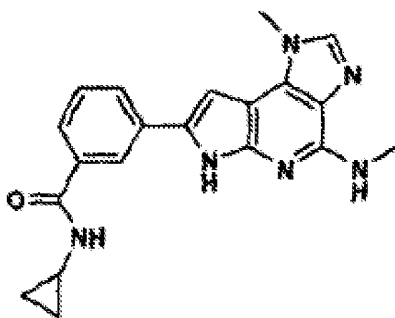


A72

Adicionou-se, gota a gota, terc-butóxido de potássio (1 M em THF, 1,70 mL, 1,70mmol) a uma solução de **A72.1** (765,0 mg, 1,60 mol) em DMA (8,0 mL), sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura resultante até 80°C durante 20 minutos, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Dissolveu-se imediatamente o resíduo em TFA, manteve-se sob agitação à temperatura ambiente durante 16 horas e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Adicionou-se MeOH ao resíduo, agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 5 minutos e depois recolheu-se o sólido precipitado por filtração sob uma pressão hipobárica para se obter **A72** (210 mg). Purificou-se ainda uma porção (15 mg) deste material por HPLC preparativa para se obter **A72** (3,0 mg) com o aspecto de um sólido esbranquiçado. LC/MS 'Phenomenex S5' 4,6 x 30 mm (gradiente de 2 minutos), observado: $M+H^+$ = 322,26 a 1,387 minutos.

Exemplo A73

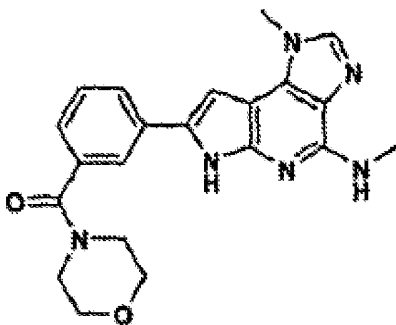
N-Ciclopropil-3-(1-metil-4-metilamino-1,6-di-hidro-1,3,5,6-tetraaza-as-indaceno-7-il)-benzamida

**A73**

Adicionou-se, de uma só vez, BOP-Cl (85 mg, 0,336 mmol) a uma solução de **A72** (18,0 mg, 0,056 mmol), ciclopropilamina (7,76 μ L, 0,112mmol) e trietilamina (47 μ L, 0,336mol) em DMF (0,5 mL), a 0°C e sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura resultante até à temperatura ambiente, agitou-se durante 25 minutos, depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por HPLC preparativa para se obter **A73** (4,0 mg) com o aspecto de um sólido esbranquiçado. LC/MS 'Phenomenex S5' 4,6 x 30 mm (gradiente de 2 minutos), observado: $M+H^+$ = 361,34 a 1,370 minutos.

Exemplo A74

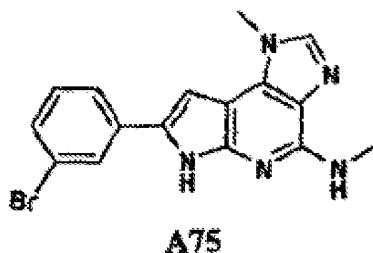
[3-(1-Metil-4-metilamino-1,6-di-hidro-1,3,5,6-tetraaza-as-indaceno-7-il)-fenil]-morfolina-4-il-metanona

**A74**

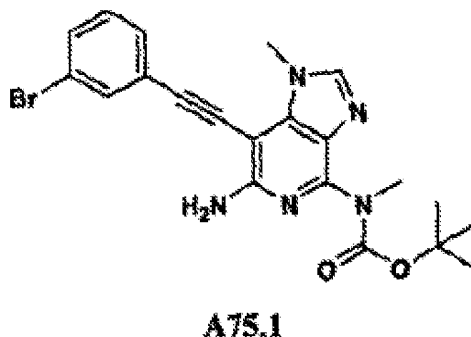
Adicionou-se, de uma só vez, BOP-Cl (85 mg, 0,336 mmol) a uma solução de **A72** (18,0 mg, 0,056 mmol), morfolina (9,8 µL, 0,112 mmol) e trietilamina (47 µL, 0,336 mol) em DMF (0,5 mL), a 0°C e sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura resultante até à temperatura ambiente, agitou-se durante 25 minutos, depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por HPLC preparativa para se obter **A74** (10,4,0 mg) com o aspecto de um sólido esbranquiçado. LC/MS 'Phenomenex S5' 4,6 x 30 mm (gradiente de 2 minutos), observado: $M+H^+$ = 391,25 a 1,295 minutos.

Exemplo A75

7-(3-bromofenil)-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

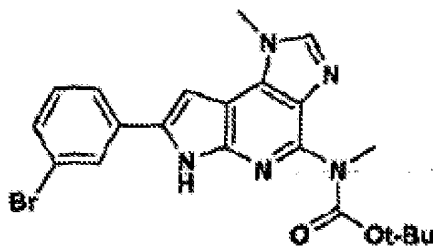


A75.1: 6-Amino-1-metil-7-(2-(3-bromofenil)-etinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



Preparou-se uma suspensão de **A1.12** (201 mg, 0,5 mmol), dicloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio (21 mg, 0,03 mmol), 3-bromofenilacetileno (113 mg, 0,65 mmol), iodeto de cobre (4,3 mg, 0,025 mmol) e diisopropiletilamina (0,2 mL, 1,5 mmol) em DMF (2,5 mL) e desgaseificou-se fazendo passar uma corrente de azoto através da mistura de reacção durante diversos minutos. Aqueceu-se então a mistura de reacção até 75°C durante 30 minutos, concentrou-se e purificou-se por cromatografia através de gel de sílica (gradiente de hexano/acetato de etilo) para se obter **A75.1** (281 mg, 123%). LCMS: Tr = 3,47 minutos, $M+H^+$ = 458,19. Utilizou-se o material no passo subsequente sem mais purificação.

A75.2: 7-(3-Bromofenil)-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-1-(terc-butiloxicarbonil)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina



A75.2

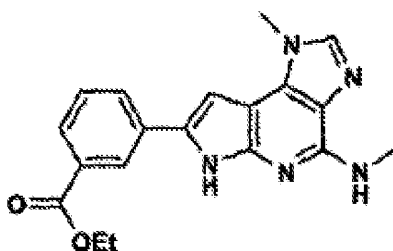
Dissolveu-se **A75.1** (281 mg, 0,61 mmol) e terc-butóxido de potássio (solução 1 M em THF, 900 μ L, 0,90 mmol) em DMA (2,8 mL) e aqueceu-se a 70°C durante 10 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção e purificou-se por cromatografia através de gel de sílica (gradiente de hexano/acetato de etilo) para se obter **A75.2** (154 mg, 54%). LCMS Tr = 3,4 minutos, $M+H^+$ = 458,19.

A75.3: 7-(3-bromofenil)-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

Dissolveu-se **A75.2** (21 mg, 46 mmol) numa mistura de HCl 4 N em dioxano (1 mL) e etanol (1 mL). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 16 horas e depois a 40°C durante 3 horas. Evaporou-se o solvente e recolheu-se o sólido para se obter **A75** (6,6 mg, 40%), sob a forma do sal cloridrato. $M+H^+$ = 356,16. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ p.p.m. 8,13 (1H, s), 7,87 (1H, t, $J=1,78$ Hz), 7,65 (1H, d, $J=8,65$ Hz), 7,38 (1H, d, $J=8,65$ Hz), 7,28 (1H, t, $J=7,88$ Hz), 7,16 (1H, s), 4,06 (3H, s), 3,18 (3H, s).

Exemplo A76

Éster etílico do ácido 3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metil-amino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-benzóico

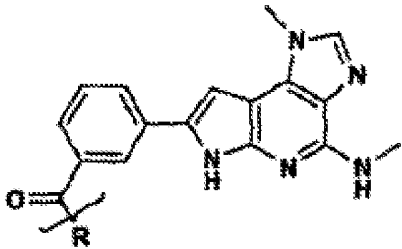
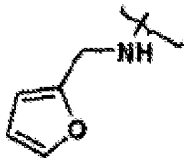


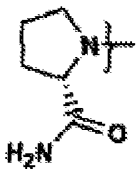
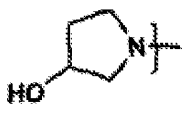
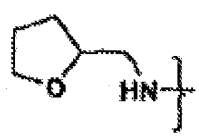
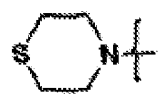
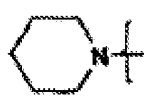
A76

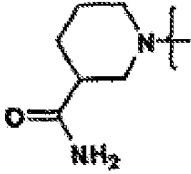
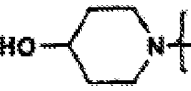
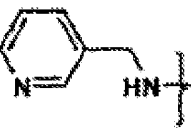
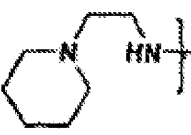
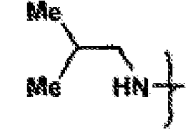
Dissolveu-se **A75.2** (21 mg, 0,046 mmol), acetato de paládio (2,25 mg, 0,01 mmol) e 1,3-bis(difenilfosfino)-propano (4,13 mg, 0,01 mmol) em etanol (~1 mL) e adicionou-se carbonato de potássio (19 mg, 0,14 mmol). Colocou-se a mistura de reacção num recipiente para microondas fechado estanquemente e preencheu-se com monóxido de carbono. Aqueceu-se a mistura de reacção num dispositivo de microondas durante 15 minutos a 100°C. Evaporou-se o solvente e purificou-se o resíduo por HPLC preparativa para

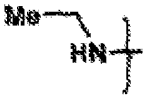
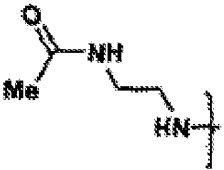
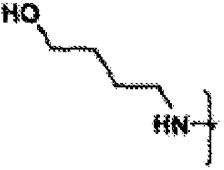
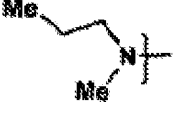
se obter o produto protegido com BOC. Dissolveu-se o produto protegido com BOC numa pequena quantidade de ácido trifluoroacético, agitou-se à temperatura ambiente durante 20 minutos e concentrou-se para se obter o produto impuro, o qual se purificou por cromatografia em camada fina preparativa (cloreto de metileno, metanol, hidróxido de amónio a 100:5:1). Recolheu-se a banda adequada, lavou-se do gel de sílica com uma quantidade suplementar de solvente e evaporou-se para se obter **A76** (3,8 mg, 23%). LCMS Tr 2,55 minutos, $M+H^+ = 350,29$. NMR 400 MHz D_3COD : δ 8,3 s, 1H, 8,0-7,7 m, 2H, 7,4-7,2, m, 2H, 7,0 s, 1H, 4,3 q, 2H, 4,0 s, 1H, 3,0, s, 1H, 1,34 t, 3H.

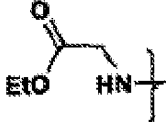
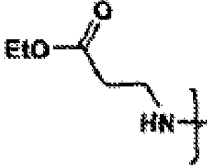
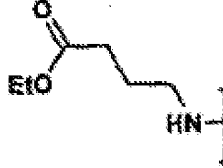
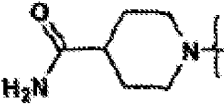
Quadro A2

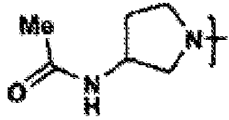
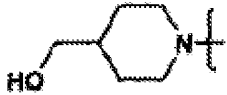
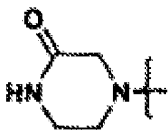
				
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A77		3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-N-(2-furanilmetil)-benzamida	2,61	401,45

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A78		(2S)-1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-benzoíl]-2-pirrolidinacarboxamida	2,11	418,44
A79		1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-benzoíl]-3-pirrolidinol	2,04	391,46
A80		3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-N-[(tetrahidro-2-furanil)-metil]-benzamida	2,47	405,48
A81		4-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-benzoíl]-tiomorfolina	2,58	407,42
A82		1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-benzoíl]-piperidina	2,72	389,48

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A83		1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-benzoil]-3-piperidina-carboxamida	2,14	432,44
A84		1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-benzoil]-4-piperidinol	2,06	405,45
A85		3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-N-(3-piridinilmetil)-benzamida	1,93	412,42
A86		3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-N-[2-(1-piperidinil)-etil]-benzamida	2,02	432,48
A87		3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-N-(2-metilpropil)-benzamida	2,8	377,48

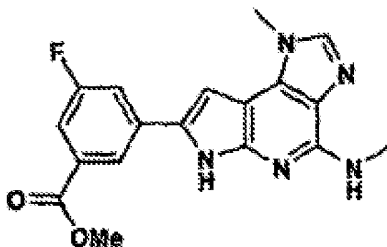
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A88		3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-N-etil-benzamida	2,36	349,47
A89		N-[2-(acetilamino)-etil]-3-1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo(4,5-d)-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-benzamida	2,12	406,46
A90		3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-N-(4-hidroxibutil)-benzamida	2,25	393,47
A91		3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-N,N-di-etil-benzamida	2,59	377,48
A92		3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-N-metil-N-propil-benzamida	2,64	377,49

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A93		éster etílico de N-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-benzoíl]-glicina	2,45	407,43
A94		éster etílico de N-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-benzoíl]-beta-alanina	2,56	421,44
A95		éster etílico do ácido 4-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-benzoíl]-amina]-butanóico	2,69	435,44
A96		1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-benzoíl]-4-piperidina-carboxamida	1,99	432,44
A97		1-acetil-4-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-benzoíl]-piperazina	2,04	432,42

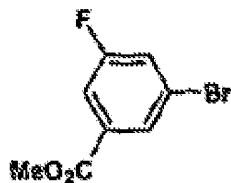
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A98		N-[1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-benzoíl]-3-pirrolidinil]-acetamida	2,06	432,43
A99		1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-benzoíl]-4-piperidinametanol	2,20	419,47
A100		4-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-benzoíl]-2-piperazinona	1,85	404,42

Exemplo A101

Éster metílico do ácido 3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metil-amino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-5-flúor-benzóico

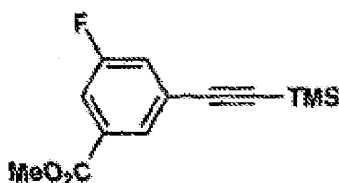
**A101**

A101.1: éster metílico do ácido 3-bromo-5-fluorobenzóico

**A101.1**

Dissolveu-se ácido 3-bromo-5-fluorobenzóico (1,0 g, 4,57 mmol), comercialmente disponível, em cloreto de metileno (20 mL), adicionou-se trimetilsilil-diazometano (solução 2 M em hexano) (5 mL, 10 mmol) e agitou-se a mistura de reacção durante 30 minutos à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura de reacção e purificou-se por cromatografia através de gel de sílica (hexano/cloreto de metileno a 2:1) para se obter **A101.1** (229 mg, 21%).

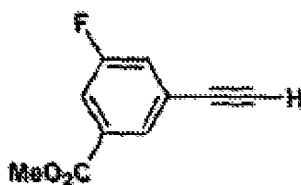
A101,2: éster metílico do ácido 3-flúor-5-(trimetilsilil-etinil)-benzóico

**A101.2**

Adicionou-se **A101.1** (229 mg, 0,98 mmol), diacetato de bis-(trifenilfosfina)-paládio (75 mg, 0,1 mmol) e trietilamina (2,8 mL) a tolueno (2,8 mL) e desgaseificou-se fazendo borbulhar azoto através da solução durante alguns minutos. Adicionou-se trimetilsililacetileno (225 µL, 1,6 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção até 95°C durante 30 minutos. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter um óleo escuro, o qual se purificou por

cromatografia através de gel de sílica (hexano/cloreto de metileno a 2:1) para se obter **A101.2** (162 mg, 66%).

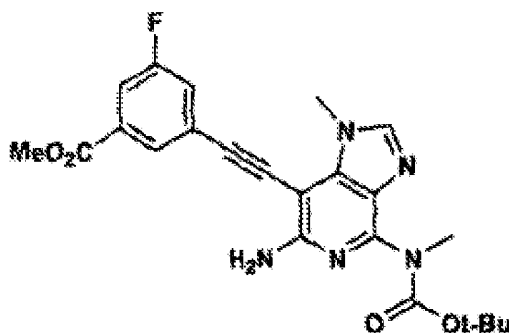
A101.3: éster metílico do ácido 3-etinil-5-fluorobenzóico



A101.3

Adicionou-se **A101.2** (162 mg, 0,64 mmol) a uma solução aquosa de hidróxido de potássio (utilizando uma aliquota de 5,1 µL de uma solução de 200mg de KOH/2 mL de água) em metanol (1,2 mL) e agitou-se durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura para se obter um óleo escuro. Purificou-se o produto por cromatografia através de gel de sílica (hexano/diclorometano a 2:1) para se obter **A101.3** (107 mg, 93%) LCMS: tempo de ret. = 3,46 minutos, $M+H^+ = 179,16$.

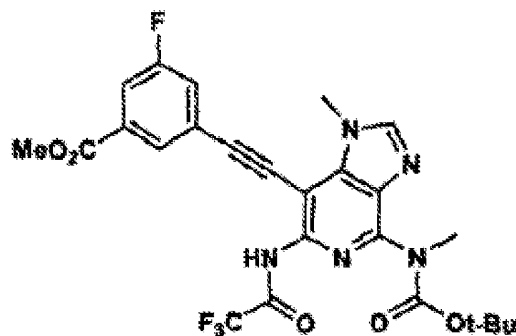
A101.4: éster metílico do ácido 3-((6-amino-4-(terc-butiloxycarbonil-(metil)-amino)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]-piridin-7-il)-etinil)-5-fluorobenzóico



A101.4

Preparou-se uma mistura de **A101.3** (107 mg, 0,6 mmol), **A1.12** (164 mg, 0,41 mmol), dicloreto de bis(trifenil-fosfina)-paládio e trietilamina, desgaseificou-se fazendo borbulhar azoto através da mistura de reacção durante diversos minutos e depois aqueceu-se sob uma atmosfera de azoto a 90°C durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e purificou-se o produto por cromatografia através de gel de sílica (hexano/acetato de etilo) para se obter **A101.4** (148 mg, 80%). LCMS: tempo de ret. = 3,53 minutos, $M+H^+$ = 454,39.

A101.5: éster metílico do ácido 3-((4-terc-butiloxi-carbonil-(metil)-amino)-1-metil-6-(2,2,2-tifluoroacetamido)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-etinil-5-fluorobenzóico

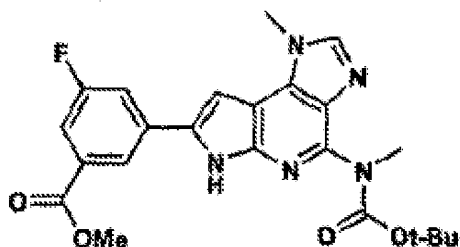


A101.5

Dissolveu-se **A101.4** (148 mg, 0,33 mmol) numa mistura de trietilamina (150 μ L) em cloreto de metileno e arrefeceu-se num banho mantido a uma temperatura compreendida entre 0°C e 5°C. Adicionou-se anidrido trifluoroacético (140 μ L, 1,0 mmol) e deixou-se aquecer até à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura de reacção durante mais 20 minutos, depois diluiu-se com cloreto de metileno (10 mL) e lavou-se com bicarbonato de sódio saturado (5 mL) e depois com salmoura (5 mL). Secou-se a

camada orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter um óleo castanho. Purificou-se o produto por cromatografia através de gel de sílica (hexano/acetato de etilo a 2:3) para se obter **A101.5** (92,5 mg, 52%). LCMS: tempo de ret. = 3,66 min. $M+H^+ = 550,34$.

A101.6: éster metílico do ácido 3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-((metil)-terc-butoxicarbonilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]piridin-7-il]-5-flúor-benzóico



A101.6

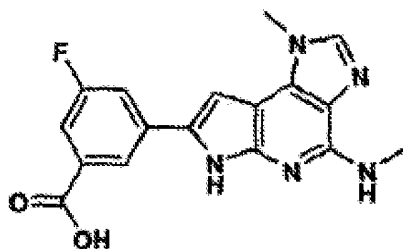
Dissolveu-se **A101.5** (72 mg, 0,036 mmol), carbonato de potássio (20 mg) e tetraquis(trifenilfosfina)-paládio(0) (9,1 mg) em DMA (1,5 mL). Aqueceu-se a mistura de reacção num dispositivo de microondas durante 45 minutos a 130°C. Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia através de gel de sílica (hexano/acetato de etilo) para se obter **A101.6** (66 mg, 87%). LCMS: tempo de ret. = 3,48 minutos, $M+H^+ = 454,25$.

A101.,7: sal trifluoroacetato do éster metílico do ácido 3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]piridin-7-il]-5-flúor-benzóico

Dissolveu-se **A101.6** (10 mg) numa mistura de ácido trifluoroacético (0,25 mL) e cloreto de metileno (0,25 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 15 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida, diluiu-se o resíduo com metanol (0,25 mL) e agitou-se durante 10 minutos. Filtrou-se o produto e secou-se para se obter **A101** (6 mg, 58%) LCMS: tempo de ret. = 2,67 minutos, $M+H^+ = 354,31$.

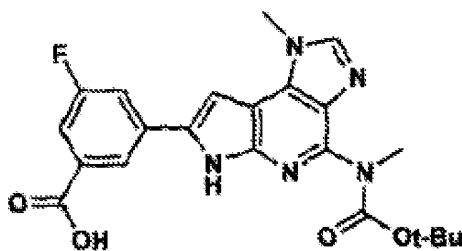
Exemplo A102

Ácido 3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-5-flúor-benzóico



A102

A102.1: ácido 3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-((metil)-terc-butiloxycarbonilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-5-flúor-benzóico



A102.1

Dissolveu-se **A101.6** (54 mg, 0,12 mmol) numa mistura de hidróxido de sódio 1 N (0,3 mL) e metanol (2,5 mL) e aqueceu-se num dispositivo de microondas a 100°C durante 15

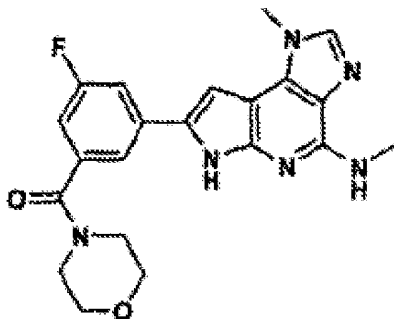
minutos. Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida e diluiu-se com água (1 mL). Adicionou-se HCl 1 N até se obter um valor de pH compreendido entre 1 e 2 (papel de pH). Recolheu-se o sólido por filtração e secou-se para se obter **A102.1** (42 mg, 80%). LCMS: tempo de ret. = 3,17 minutos, $M+H^+$ = 440,32.

A102.2: sal trifluoroacetato do ácido 3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-5-flúor-benzóico

Dissolveu-se **A102.1** (10 mg, 0,022 mmol) numa mistura de ácido trifluoroacético (0,25 mL) e cloreto de metileno (0,25 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 20 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com metanol (0,5 mL) e agitou-se durante 5 minutos. Filtrou-se o sólido e secou-se para se obter **A102** (5 mg, 65%). LCMS: tempo de ret. = 2,42 minutos, $M+H^+$ = 340,33.

Exemplo A103

Sal trifluoroacetato de 4-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-5-fluorobenzoí]l]-morfolina

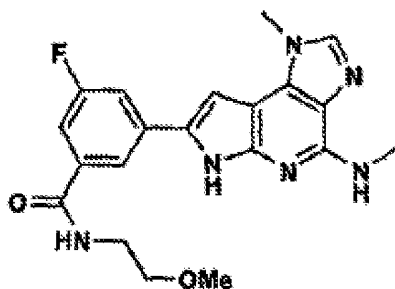


A103

Dissolveu-se **A102.1** (16 mg, 0,036 mmol), morfolina (3,5 μ L, 0,04 mmol) e trietilamina (47 μ L, 10,3 mol) em DMF, num banho mantido a uma temperatura compreendida entre 0°C e 5°C. Adicionou-se BOP-Cl (85 mg, 0,34 mmol), deixou-se aquecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por HPLC preparativa de fase inversa para se obter o derivado protegido com BOC (LCMS, tempo de ret. = 2,84 minutos, $M+H^+$ = 509,32). Agitou-se o intermediário numa mistura de diclorometano (0,25 mL) e ácido trifluoroacético (0,25 mL) durante 10 minutos e concentrou-se para se obter **A103** (9,8 mg, 51%) LCMS: tempo de ret. = 2,06 minutos, $M+H^+$ = 409,35.

Exemplo A104

Sal trifluoroacetato de 3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-5-flúor-N-(2-metoxietil)-benzamida



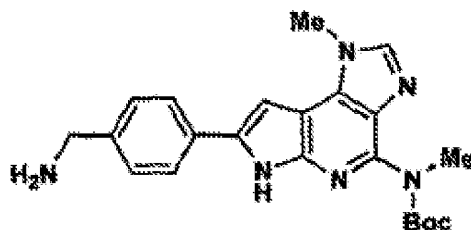
A104

Dissolveu-se **A102.1** (16 mg, 0,036 mmol), HOBT (8,7 mg, 0,64 mmol) e diisopropiletilamina (76 μ L) em acetonitrilo. Adicionou-se EDCI (16,5 mg, 0,086 mmol) e agitou-se a mistura de reacção durante 5 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se 2-metoxietilamina (4 μ L, 0,39 mmol)

e agitou-se a mistura de reacção durante 30 minutos à temperatura ambiente e depois durante 30 minutos a 80°C. Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida e purificou-se por HPLC preparativa de fase inversa para se obter o derivado protegido com BOC ($M+H^+ = 497,28$). Dissolveu-se o intermediário em diclorometano (0,25 mL) e ácido trifluoroacético (0,25 mL), agitou-se à temperatura ambiente durante 10 minutos e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter um óleo límpido. Lavou-se o resíduo com éter dietílico e secou-se sob uma pressão hipobárica de um dia para o outro para se obter **A104** (14,5 mg, 78%). LCMS: tempo de ret. = 2,26 minutos, $M+H^+ = 397,33$.

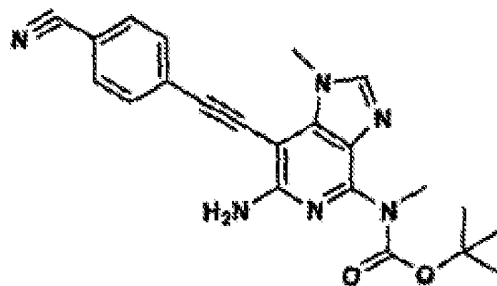
Exemplos A105 a A130

A105a: éster 1,1-dimetiletílico do ácido [7-[4-(amino-metil)-fenil]-1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]piridina-4-il]-metil-carbâmico



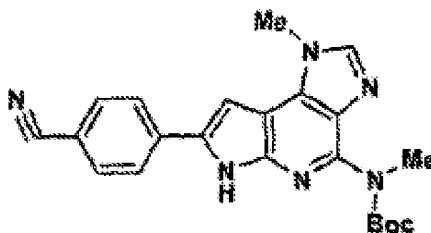
A105a

A105a.1: 6-amino-7-(2-(4-cianofenil)-etnil)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo

**A105a.1**

Adicionou-se individualmente **A1.12** (1,0 g, 2,48 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (24 mg, 0,12 mmol), 4-etinilbenzonitrilo (631 mg, 4,96 mmol) e trietilamina (0,7 mL, 5,0 mmol) a N,N-dimetilformamida (10 mL) e fez-se borbulhar azoto através da mistura resultante durante 5 minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção a 90°C durante 20 minutos sob uma atmosfera de azoto, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se o solvente sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente acetato de etilo, para se obter 0,58 g (60%) de **A105a.1**. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,69 minutos, $M+H^+ = 403,35$.

A105a.2: 4-[1,5-Di-hidro-1-metil-4-(N-terc-butiloxicarbonil-N-metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-benzonitrilo

**A105a.2**

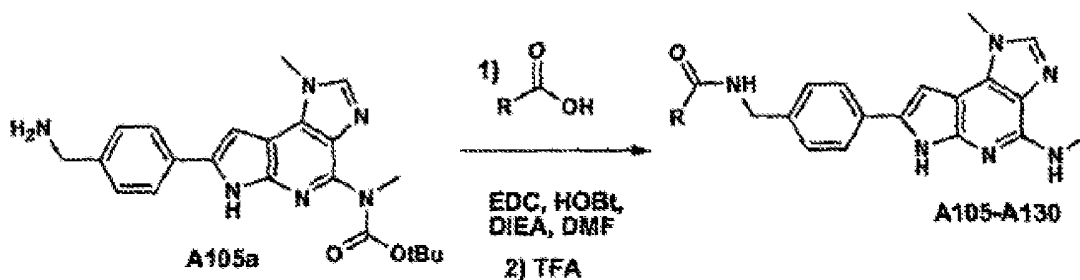
Dissolveu-se **A105a.1** (0,55 g, 1,37 mmol) em dimetilacetamida (7 mL). Adicionou-se t-butóxido de potássio, 1 M em THF (2,10 mL, 2,10 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção em banho de óleo, mantido a 80°C, durante 20 minutos. Deixou-se arrefecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente acetato de etilo, para se obter 0,73 g (78%) of **A105a.2**. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,38 minutos, $M+H^+ = 403,31$. 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

A105a.3: 7-[4-(Aminometil)-fenil]-1,5-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-(t-butiloxicarbonil-amina)

Dissolveu-se **A105a.2** (0,43 g, 13,9 mmol) em etanol (50 mL, etanol a 100%) pré-saturado com amónia gasosa. Lavou-se níquel de Raney (~0,5 g) com água e depois com etanol e depois adicionou-se à mistura de reacção. Juntou-se um balão de hidrogénio gasoso à mistura de reacção e agitou-se à temperatura ambiente durante 18 horas. Filtrou-se a mistura de reacção através de celite e removeu-se o

solvente sob pressão reduzida para se obter **A105a** (0,4 g, 98%). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,24 minutos, $M+H^+ = 407,28$.

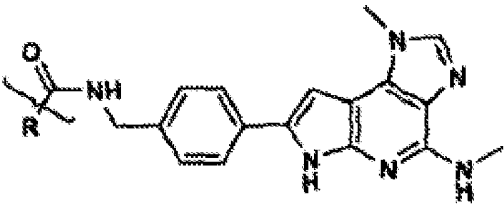
Os exemplos A105 a A130 foram preparados por uma síntese paralela, de acordo com o esquema a seguir apresentado.



A uma cavidade individual num reactor Bohdan XT®, adicionou-se 150 uL de uma solução 0,25 M do ácido carboxílico em dimetilformamida (DMF) (0,038 mmol; 1,25 eq), 37,5 uL de uma solução 1 M de 1-hidroxibenzotriazol em DMF (0,038 mmol, 1,25 equiv.) e 150 uL de uma solução 0,25 M de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (0,038 mmol; 1,25 eq.). Agitou-se o reactor durante 10 minutos com o auxílio de um agitador orbital. Depois adicionou-se a cada cavidade do reactor 150 uL de uma solução 0,2 M de amina em DMF (0,03 mmol; 1 eq.) e diisopropiletilamina (0,150; 5 eq.) e agitou-se o reactor durante 16 horas a 65°C. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga, removeu-se os grupos BOC por meio da adição de 600 uL de uma solução a 30% em volume de ácido trifluoroacético (TFA) em diclorometano (DCM) e agitou-se o reactor durante 2 horas. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga e dissolveu-se em 600 uL de DMF e 600 uL de metanol (MeOH). Transferiu-se todo o conteúdo de cada

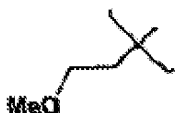
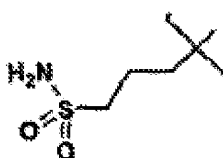
reactor para uma placa STR e purificou-se por HPLC-MS preparativa convencional ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/0,1\%$ de TFA, gradiente de 35%-90% de MeOH ao longo de 15 minutos, 20 x 100mm, 5 μm , coluna 'YMC ODS-A'), utilizando fraccionamento directo de massa. Reconstituiu-se a amostra purificada em MeOH:DCE a 1:1, transferiu-se para um microtubo de plástico de 2,5 mL com peso aferido, secou-se por evaporação centrífuga e pesou-se. Analisou-se o produto final por HPLC-MS ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/0,1\%$ de TFA). Os exemplos preparados por meio deste método estão descritos no quadro **A3**.

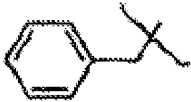
Quadro A3

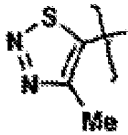
				
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A10 5	CH_3-	N-[[4-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenilmetil]-acetamida	2,06	349,48

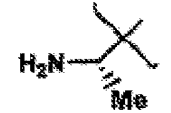
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A10 6	CH ₃ CH ₂ -	N-[[4-[1,6-dihidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil-propanamida	2,18	363,52
A10 7		N-[[4-[1,6-dihidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil-2-metil-propanamida	2,31	377,52
A10 8		N-[[4-[1,6-dihidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil-2,2-dimetil-propanamida	2,49	391,54
A10 9		N-[[4-[1,6-dihidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil-ciclopropanocarboxamida	2,27	375,48

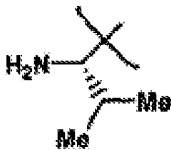
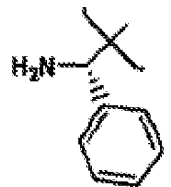
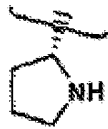
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A11 0		N-[[4-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-1-metil-ciclopropanocarboxamida	2,40	389,54
A11 1		N-[[4-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-1-hidroxi-ciclopropanocarboxamida	2,12	391,48
A11 2		1-ciano-N-[[4-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-ciclopropanocarboxamida	2,32	400,48

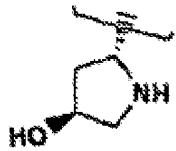
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A11 3		N-[[4-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-2-hidroxi-acetamida	1,95	365,51
A11 4		2-ciano-N-[[4-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-acetamida	2,07	374,47
A11 5		N-[[4-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-3-metoxi-propanamida	2,15	393,48
A11 6		4-(amino-sulfonil)-N-[[4-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-butanamida	1,99	456,37

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A11 7		N-[[4-[1,6-di-hidro- 1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]- fenil]-metil]- benzamida	2,61	411,44
A11 8		N-[[4-[1,6-di-hidro- 1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]- fenil]-metil]- benzenoacetamida	2,63	425,44
A11 9		N-[[4-[1,6-di-hidro- 1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]- fenil]-metil]-3- tiofenocarboxamida	2,52	417,39
A12 0		N-[[4-[1,6-di-hidro- 1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]- fenil]-metil]-1,2,3- tiadiazole-4- carboxamida	2,35	419,37

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A12 1		N-[[4-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-4-metil-1,2,3-tiadiazole-5-carboxamida	2,49	433,41
A12 2		N-[[4-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-1H-tetrazole-5-acetamida	2,04	417,44
A12 3		2-amino-N-[[4-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-acetamida	1,77	364,49

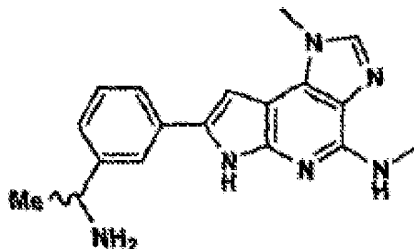
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A12 4		N-[[4-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil-2-(metilamino)-acetamida	1,78	378,48
A12 5		3-amino-N-[[4-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-propanamida	1,81	378,48
A12 6		(2S)-N-[[4-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-2-(metilamino)-propanamida	1,86	392,50

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A12 7		(2S)-2-amino-N-[[4-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-4-metil]-pentanamida	2,20	420,49
A12 8		(αS)-α-amino-N-[[4-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-benzenoacetamida	2,13	440,41
A12 9		(2S)-N-[[4-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-2-pirrolidinacarboxamida	1,86	404,49

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A13 0		(2S,4R)-N-[[4-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-4-hidroxi-2-pirrolidinacarboxamida	1,81	420,48

Exemplo A131

7-[3-(1-aminoetil)-fenil]-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

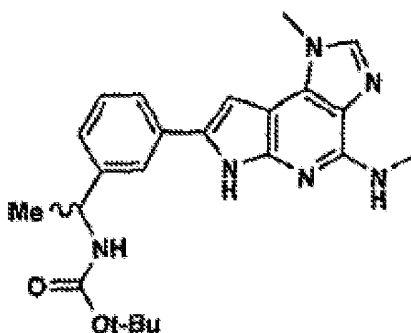
**A131**

Preparou-se uma solução de **A56.1d** (663 mg, 1,43 mmol) e de uma solução de HCl concentrado (4,0 mL) em n-butanol (6,0 mL), aqueceu-se a 150°C durante 25 minutos num microondas e concentrou-se para se obter **A131** (525 mg, 93%). HPLC: 91%, tempo de retenção: 1,88 minutos (condição B). LC/MS (M+H)⁺ = 321,3. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ p.p.m. 8,20 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 7,63 Hz), 7,50 (1H, t, J = 7,63 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,12 Hz), 7,20 (1H, s),

4,49 (1H, d, $J=6,61$ Hz), 4,08-4,14 (3H, m), 3,21 (3H, s), 1,65 (3H, d, $J=7,12$ Hz).

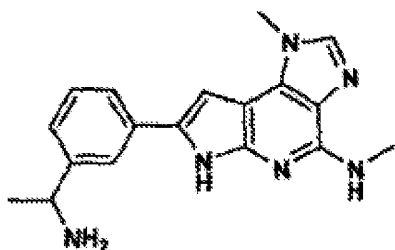
Exemplo A132

7-[3-(1-terc-butiloxycarbonilaminoetil)-fenil]-1,6-di-hidro-N,1-dimetilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

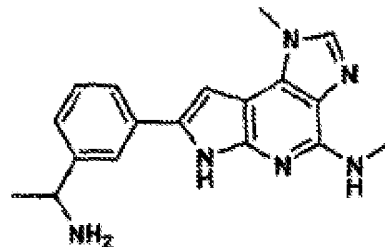


A132

Preparou-se uma solução de **A131** (515 mg, 1,31 mmol) e Et_3N (0,749 mL, 5,18 mmol) em diclorometano (6,5 mL) e DMF (6,5 mL) a 0-5°C, adicionou-se a $(\text{BOC})_2\text{O}$ (300 mg, 1,38 mmol), aqueceu-se até à temperatura ambiente e agitou-se durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção e diluiu-se com CH_2Cl_2 (100 mL). Lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de NaHCO_3 (20 mL), com água (20 mL) e com salmoura (20 mL) e secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio. Filtrou-se e concentrou-se para se obter um produto impuro, ao qual se adicionou Et_2O (20 mL) e se agitou durante 10 minutos. Recolheu-se o sólido para se obter **A132** (432 mg, 79%). HPLC: 97%, tempo de retenção: 2,621 minutos (condição A). LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 421,4$. ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ p.p.m. 7,79 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,54 (1H, d, $J=7,63$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,63$ Hz), 7,10 (1H, d, $J=8,14$ Hz), 6,94 (1H, s), 4,66 (1H, s), 4,03 (3H, s), 3,05 (3H, s), 1,30 - 1,44 (12H, m).

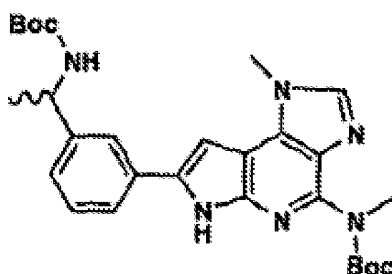
Exemplos A133 e A134**A133**

Enantiómero A
(elução mais rápida)

**A134**

Enantiómero B
(elução mais lenta)

A133.1: 7-[3-(1-terc-butiloxicarbonilaminoetil)-fenil]-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-terc-butiloxicarbonilamina

**A133.1**

Preparou-se uma solução de **A131** (721 mg, 1,71 mmol) e DMAP (21mg, 0,17mmol) em CH₃CN (13 mL) e DMF (13 mL) à temperatura ambiente, adicionou-se a (BOC)₂O (1,30 g, 5,99 mmol) e aqueceu-se a 50°C durante 16 horas. Concentrou-se a mistura de reacção e diluiu-se com CH₂Cl₂ (100 mL). Lavou-se a fase orgânica com água (20 mL x 2) e com salmoura (20 mL) e secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio.

Filtrou-se e concentrou-se para se obter um produto **A133.1** (965 mg, 100%). HPLC: 84%, tempo de retenção: 3,060 minutos (condição A). LC/MS $(M+H)^+ = 521,3$.

A133.2 Separação quiral de A133.1

Submeteu-se o composto **A133,1** (965 mg, 1,85 mmol) a separação quiral para se obter **A133.2** (312 mg, 65%). HPLC: 97%, tempo de retenção: 3,098 minutos (LC/MS $(M+H)^+ = 521,35$, e o composto **A133.3** (336 mg, 70%). HPLC: > 98%, tempo de retenção: 3,113 minutos, LC/MS $(M+H)^+ = 521,34$.

Exemplo A133

Preparou-se uma solução de **A133.2** (336 mg, 0,65 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL), adicionou-se, gota a gota, TFA (0,5 mL) a 0°C-5°C, aqueceu-se até à temperatura ambiente e agitou-se durante 1 hora. Concentrou-se a mistura de reacção, adicionou-se Et_2O (20 mL) e agitou-se durante 10 minutos. Recolheu-se o sólido para se obter **A133** (335,6 mg, 95%). HPLC: > 98%, tempo de retenção: 1,860 minutos (condição B). HPLC quiral: 100% e.e., tempo de retenção: 7,57 minutos (condição F). LC/MS $(M+H)^+ = 321,3$. 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ p.p.m. 8,02 (1H, s), 7,70 - 7,82 (1H, m), 7,45 (1H, t, $J=7,63$ Hz), 7,28 (1H, d, $J=7,63$ Hz), 7,11 (1H, s), 4,44 (1H, d, $J=7,12$ Hz), 4,05 (3H, s), 3,15 (3H, s), 1,61 (3H, d, $J=7,12$ Hz).

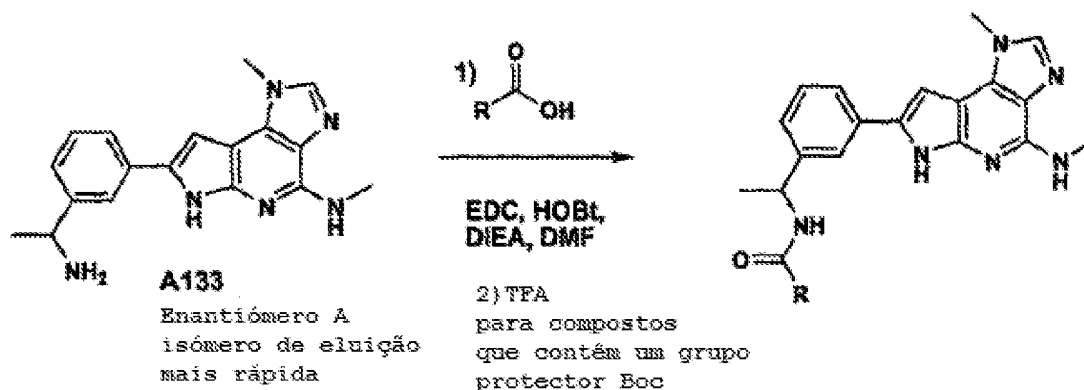
Exemplo A134

Preparou-se uma solução de **A133,3** (312 mg, 0,6 mmol) em CH_2Cl_2 (2mL) adicionou-se, gota a gota, a TFA (0,5 mL) a 0°C-5°C, aqueceu-se até à temperatura ambiente e agitou-se durante 1 hora. Concentrou-se a mistura de reacção,

adicionou-se Et₂O (20 mL) e agitou-se durante 10 minutos. Recolheu-se o sólido para se obter **A134** (312,5 mg, 95%). HPLC: > 98%, tempo de retenção: 1,870 minutos (condição B). HPLC quiral: 100% e.e., tempo de retenção: 9,47 minutos (condição F). LC/MS (M+H)⁺ = 321,3. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ p.p.m. 8,02 (1H, s), 7,70 - 7,80 (1H, m), 7,44 (1H, t, J=7,63 Hz), 7,29 (1H, s), 7,10 (1H, s), 4,44 (1H, d, J=6,61 Hz), 4,05 (3H, s), 3,14 (3H, s), 1,61 (3H, d, J =6,61 Hz).

Exemplos A135 a A152

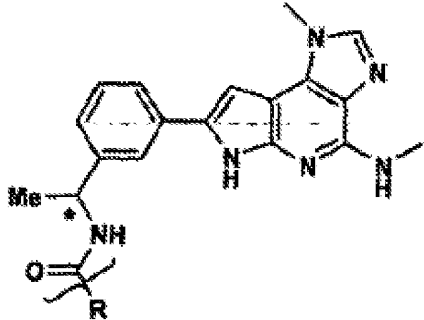
Os exemplos A135 a A152 foram preparados por uma síntese paralela, de acordo com o esquema a seguir apresentado.

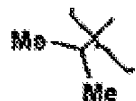
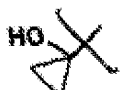


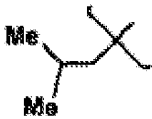
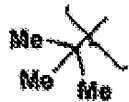
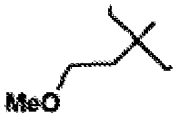
A uma cavidade individual num reactor Bohdan XT®, adicionou-se 150 uL de uma solução 0,25 M do ácido carboxílico em dimetilformamida (DMF) (0,038 mmol; 1,25 eq), 37,5 uL de uma solução 1 M de 1-hidroxibenzotriazol em DMF (0,038 mmol, 1,25 equiv.) e 150 uL de uma solução 0,25 M de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (0,038 mmol; 1,25 eq.). Agitou-se o reactor durante 10 minutos com o auxílio de um agitador orbital. Depois adicionou-se a cada cavidade do reactor 150 uL de uma solução 0,2 M de amina em DMF (0,03 mmol; 1 eq.) e

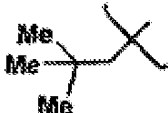
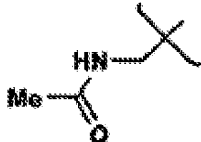
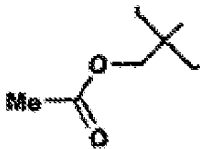
diisopropiletilamina (0,150; 5 eq.) e agitou-se o reactor durante 16 horas a 65°C. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga, removeu-se os compostos que continham um grupo BOC por meio da adição de 600 uL de uma solução a 30% em volume de ácido trifluoroacético (TFA) em diclorometano (DCM) e agitou-se o reactor durante 2 horas. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga e dissolveu-se em 600 uL de DMF e 600 uL de metanol (MeOH). Transferiu-se todo o conteúdo de cada reactor para uma placa STR e purificou-se por HPLC-MS preparativa convencional (H₂O/MeOH/0,1% de TFA, gradiente de 35%-90% de MeOH ao longo de 15 minutos, 20 x 100mm, 5 µm, coluna 'YMC ODS-A'), utilizando fraccionamento directo de massa. Reconstituiu-se a amostra purificada em MeOH:DCE a 1:1, transferiu-se para um microtubo de plástico de 2,5 mL com peso aferido, secou-se por evaporação centrífuga e pesou-se. Analisou-se o produto final por HPLC-MS (H₂O/MeOH/0,1% de TFA). Os compostos foram isolados sob a forma de sais de trifluoroacetato. Os exemplos preparados por meio deste método estão descritos no quadro **A4**.

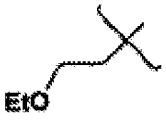
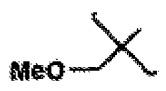
Quadro A4

 Enantiômero A				
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A13 5	CH ₃ CH ₂ -	N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]-propanamida	2,40	377,61
A13 6		N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]-2-hidroxi- acetamida	2,20	379,59
A13 7		2-ciano-N-[1-[3-[1,6- di-hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]-acetamida	2,27	388,57

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A13 8		N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]piidin- 7-il]-fenil]-etil]- ciclopropanocarboxami da	2,47	389,60
A13 9		N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridina-'1-il]- fenil]-etil]-2-metil- propanamida	2,51	391,64
A14 0		N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]-1-metil- ciclopropanocarboxami da	2,63	403,60
A14 1		N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]-1-hidroxi- ciclopropanocarboxami da	2,34	405,55

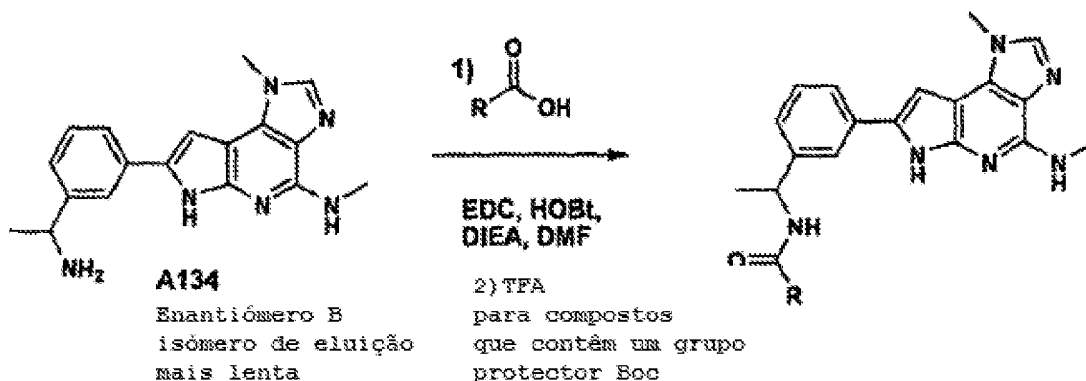
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A14 2		N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]-3-metil- butanamida	2,72	405,61
A14 3		N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]-2,2-dimetil- propanamida	2,71	405,61
A14 4		N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]-2-etoxi- acetamida	2,55	407,61
A14 5		N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]-3-metoxi- propanamida	2,35	407,60

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A14 6		1-ciano-N-[1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-etil]-ciclopropanocarboxamida	2,51	414,57
A14 7		N-[1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-etil]-3,3-dimetilbutanamida	2,90	419,61
A14 8		2-(acetilamino)-N-[1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-etil]-acetamida	2,18	420,58
A14 9		2-(acetiloxi)-N-[1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-etil]-acetamida	2,32	421,53

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A15 0		N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]-3-hidroxi-3- metil-butanamida	2,42	421,61
A15 1		N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]-3-etoxi- propanamida	2,49	421,58
A15 2		N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]-2-metoxi- acetamida	2,36	393,58

Exemplos A153 a A167

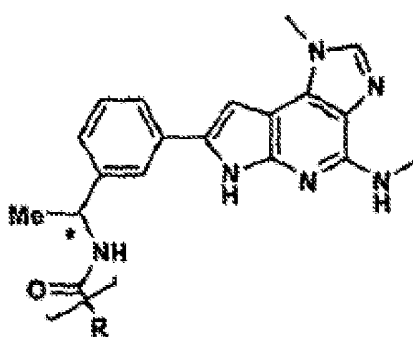
Os exemplos A153 a A167 foram preparados por meio de uma síntese paralela, de acordo com o esquema a seguir apresentado.

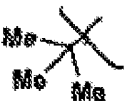


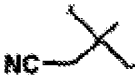
A uma cavidade individual num reactor Bohdan XT®, adicionou-se 150 uL de uma solução 0,25 M do ácido carboxílico em dimetilformamida (DMF) (0,038 mmol; 1,25 eq), 37,5 uL de uma solução 1 M de 1-hidroxibenzotriazol em DMF (0,038 mmol, 1,25 equiv.) e 150 uL de uma solução 0,25 M de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (0,038 mmol; 1,25 eq.). Agitou-se o reactor durante 10 minutos com o auxílio de um agitador orbital. Depois adicionou-se a cada cavidade do reactor 150 uL de uma solução 0,2 M de amina em DMF (0,03 mmol; 1 eq.) e diisopropiletilamina (0,150; 5 eq.) e agitou-se o reactor durante 16 horas a 65°C. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga, removeu-se os compostos que continham um grupo BOC por meio da adição de 600 uL de uma solução a 30% em volume de ácido trifluoroacético (TFA) em diclorometano (DCM) e agitou-se o reactor durante 2 horas. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga e dissolveu-se em 600 uL de DMF e 600 uL de metanol (MeOH). Transferiu-se todo o conteúdo de cada reactor para uma placa STR e purificou-se por HPLC-MS preparativa convencional ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/0,1\%$ de TFA, gradiente de 35%-90% de MeOH ao longo de 15 minutos, 20 x 100mm, 5 μm , coluna 'YMC ODS-A'), utilizando fraccionamento directo de massa. Reconstituiu-se a amostra purificada em

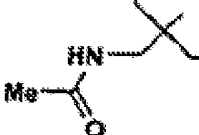
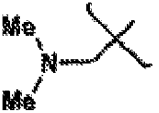
MeOH:DCE a 1:1, transferiu-se para um microtubo de plástico de 2,5 mL com peso aferido, secou-se por evaporação centrífuga e pesou-se. Analisou-se o produto final por HPLC-MS (H₂O/MeOH/0,1% de TFA). Os compostos foram isolados sob a forma de sais de trifluoroacetato. Os exemplos preparados por meio deste método estão descritos no quadro **A5**.

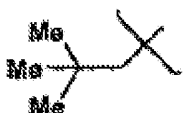
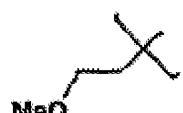
Quadro A5

 Enantiômero B				
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A15 3	CH ₃ CH ₂ -	N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]-propanamida	2,37	377,59

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A15 4		N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]-2-metil- propanamida	2,51	391,61
A15 5		N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]-2,2-dimetil- propanamida	2,69	405,61
A15 6		N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]- ciclopropanocarboxami da	2,45	389,60
A15 7		N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]-1-metil- ciclopropanocarboxami da	2,61	403,59

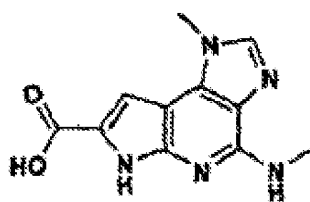
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A15 8		N-[1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-etil]-1-hidroxi-ciclopropanocarboxamida	2,31	404,80
A15 9		1-ciano-N-[1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-etil]-ciclopropanocarboxamida	2,49	414,57
A16 0		N-[1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-etil]-2-hidroxi-acetamida	2,17	378,72
A16 1		2-ciano-N-[1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-etil]-acetamida	2,25	388,57

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A16 2		2-(acetilamino)-N-[1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-etil]-acetamida	2,14	420,57
A16 3		N-[1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-etil]-2-(dimetilamino)-acetamida	2,00	406,61
A16 4		N-[1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-etil]-3-metil-butanamida	2,70	405,61
A16 5		N-[1-[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-etil]-4-metil-pentanamida	2,90	419,61

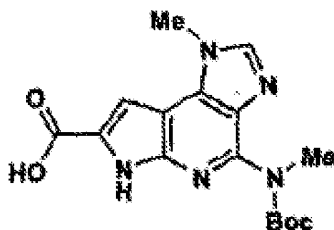
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A16 6		N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]-3,3-dimetil- butanamida	2,89	419,55
A16 7		N-[1-[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- etil]-3-metoxi- propanamida	2,32	407,57

Exemplo A168

**Ácido 1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-
pirrolo[2,3-b]piridina-7-carboxílico**

**A168**

A168.1: ácido 4-[[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]-metilamino]-
1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-7-
carboxílico

**A168.1**

Preparou-se **A1.12** (0,3 g, 0,74 mmol), ácido pirúvico (98 mg, 1,12 mmol), trietilamina e dibenzilideno-acetona-paládio (68 mg, 0,074 mmol) em DMF anidro (3mL) e aqueceu-se a 120° durante 15 minutos num microondas. Diluiu-se a mistura de reacção com água (3 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (10 mL). Colocou-se de parte o extracto orgânico e acidificou-se a camada aquosa até um valor de pH de 3-4, utilizando HCl 1 N. Extraiu-se então a camada aquosa acidificada com acetato de etilo (3 x 20 mL), secou-se os materiais orgânicos combinados (MgSO₄) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter **A168.1** (161 mg, 62%). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,32 minutos, M+H⁺ = 346,31. NMR (400MHz, DMSO) δ 12,49 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

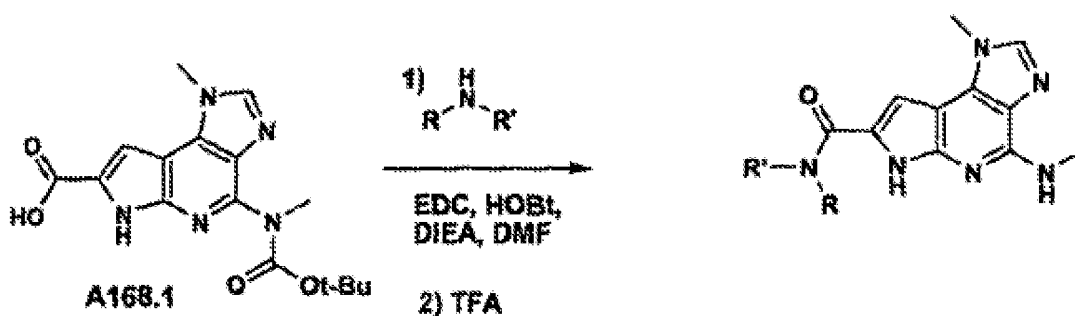
A168.2: ácido 1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-7-carboxílico

Dissolveu-se **A168.1** (20 mg, 0,058 mmol) em HCl 4 N em dioxano (3 mL) e agitou-se a suspensão resultante à temperatura ambiente durante 3 horas. Evaporou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica, triturou-se com éter dietílico e depois filtrou-se para se obter **A168** (11,2 mg, 88%). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 0,83 minuto, M+H⁺ = 246,15. NMR (400MHz,

DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,10 (s, 3H).

Exemplos A169 a A172

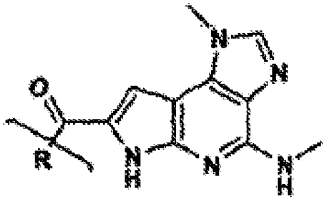
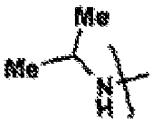
Os exemplos A169 a A172 foram preparados por uma síntese paralela, de acordo com o esquema a seguir apresentado.

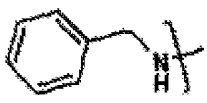


A uma cavidade individual num reactor Bohdan XT®, adicionou-se 150 uL de uma solução 0,25 M do ácido carboxílico em dimetilformamida (DMF) (0,038 mmol; 1,25 eq), 37,5 uL de uma solução 1 M de 1-hidroxibenzotriazol em DMF (0,038 mmol, 1,25 equiv.) e 150 uL de uma solução 0,25 M de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (0,038 mmol; 1,25 eq.). Agitou-se o reactor durante 10 minutos com o auxílio de um agitador orbital. Depois adicionou-se a cada cavidade do reactor 150 uL de uma solução 0,2 M de amina em DMF (0,03 mmol; 1 eq.) e diisopropiletilamina (0,150; 5 eq.) e agitou-se o reactor durante 16 horas a 65°C. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga, removeu-se o grupo BOC por meio da adição de 600 uL de uma solução a 30% em volume de ácido trifluoroacético (TFA) em diclorometano (DCM) e agitou-se o reactor durante 2 horas. Secou-se o reactor por evaporação

centrífuga e dissolveu-se em 600 uL de DMF e 600 uL de metanol (MeOH). Transferiu-se todo o conteúdo de cada reactor para uma placa STR e purificou-se por HPLC-MS preparativa convencional (H₂O/MeOH/0,1% de TFA, gradiente de 35%-90% de MeOH ao longo de 15 minutos, 20 x 100mm, 5 µm, coluna 'YMC ODS-A'), utilizando fraccionamento directo de massa. Reconstituiu-se a amostra purificada em MeOH:DCE a 1:1, transferiu-se para um microtubo de plástico de 2,5 mL com peso aferido, secou-se por evaporação centrífuga e pesou-se. Analisou-se o produto final por HPLC-MS (H₂O/MeOH/0,1% de TFA). Os compostos foram isolados sob a forma de sais de trifluoroacetato. Os exemplos preparados por meio deste método estão descritos no quadro **A6**.

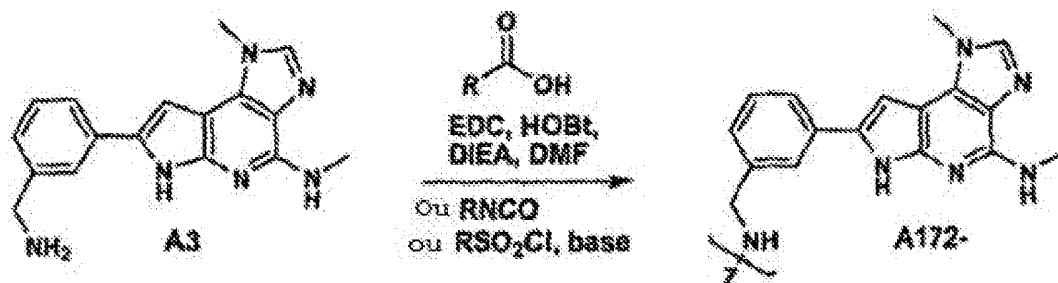
Quadro A6

				
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A169		1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-N-(1-metiletil)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-7-carboxamida	1,76	287,51
A170		1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-7-carboxamida	1,81	327,52

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A171		N-etil-1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-7-carboxamida	1,51	273,46
A172		1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-N-(fenilmetil)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3,b]-piridina,7-carboxamida	2,20	335,51

Exemplos A173-A213

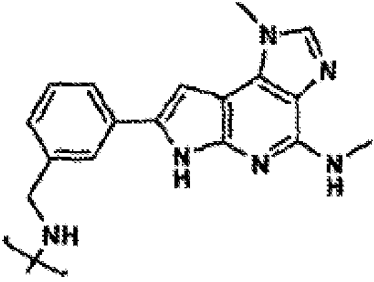
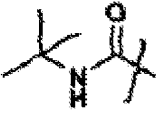
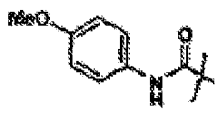
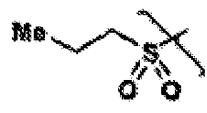
Os exemplos A173 a A213 foram preparados por uma síntese paralela, de acordo com o esquema a seguir apresentado.

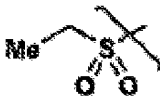
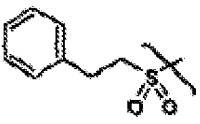
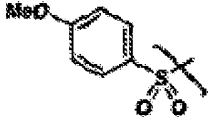
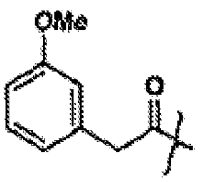


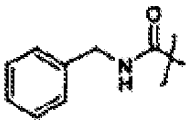
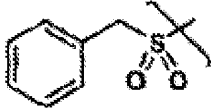
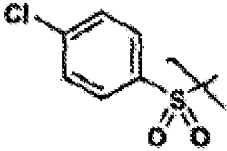
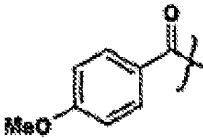
A uma cavidade individual num reactor Bohdan XT®, adicionou-se 150 uL de uma solução 0,25 M do ácido carboxílico em dimetilformamida (DMF) (0,038 mmol; 1,25 eq), 37,5 uL de uma solução 1 M de 1-hidroxibenzotriazol em DMF (0,038 mmol, 1,25 equiv.) e 150 uL de uma solução 0,25 M de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (0,038 mmol; 1,25 eq.) ou de um reagente de isocianato ou sulfonilcloreto com piridina, numa proporção molar semelhante relativamente ao ácido carboxílico.

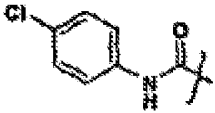
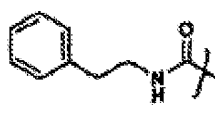
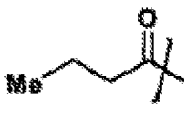
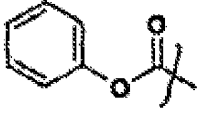
Agitou-se o reactor durante 10 minutos com o auxílio de um agitador orbital. Depois adicionou-se a cada cavidade do reactor 150 uL de uma solução 0,2 M de amina em DMF (0,03 mmol; 1 eq.) e diisopropiletilamina (0,150; 5 eq.) e agitou-se o reactor durante 16 horas a 65°C. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga, removeu-se o grupo BOC por meio da adição de 600 uL de uma solução a 30% em volume de ácido trifluoroacético (TFA) em diclorometano (DCM) a cada reactor (que continha um grupo BOC) e agitou-se o reactor durante 2 horas. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga e dissolveu-se em 600 uL de DMF e 600 uL de metanol (MeOH). Transferiu-se todo o conteúdo de cada reactor para uma placa STR e purificou-se por HPLC-MS preparativa convencional (H₂O/MeOH/0,1% de TFA, gradiente de 35%-90% de MeOH ao longo de 15 minutos, 20 x 100mm, 5 µm, coluna 'YMC ODS-A'), utilizando fraccionamento directo de massa. Reconstituiu-se a amostra purificada em MeOH:DCE a 1:1, transferiu-se para um microtubo de plástico de 2,5 mL com peso aferido, secou-se por evaporação centrífuga e pesou-se. Analisou-se o produto final por HPLC-MS (H₂O/MeOH/0,1% de TFA). Os compostos foram isolados sob a forma de sais de trifluoroacetato. Os exemplos preparados por meio deste método estão descritos no quadro **A7**.

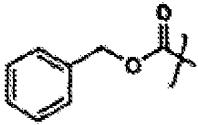
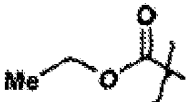
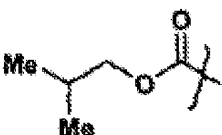
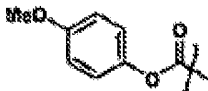
Quadro A7

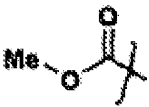
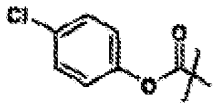
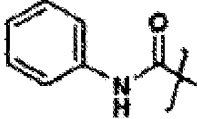
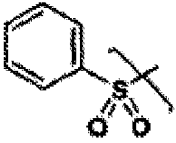
				
Ex.	Z	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A173		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-N'-(1,1-dimetiletil)-ureia	2,68	406,62
A174		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-N'-(4-metoxifenil)-ureia	2,72	456,56
A175		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-1-propano-sulfonamida	2,54	413,55

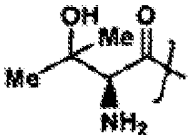
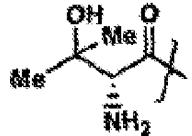
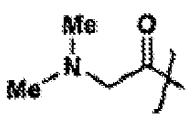
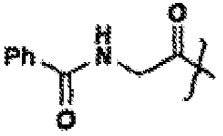
Ex.	Z	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A176		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-etano-sulfonamida	2,29	399,55
A177		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-benzenoetano-sulfonamida	2,96	475,49
A178		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-4-metoxi-benzeno-sulfonamida	2,79	477,48
A179		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-3-metoxi-benzenoacetamida	2,67	455,55

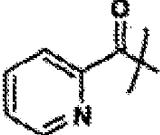
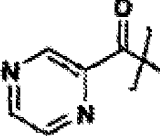
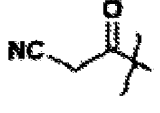
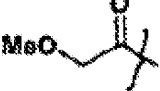
Ex.	Z	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A180		N-[[3-[[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-N'-(fenilmetil)-ureia	2,69	440,57
A181		N-[[3-[[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-benzenometano-sulfonamida	2,80	461,55
A182		4-cloro-N-[[3-[[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-benzeno-sulfonamida	3,00	481,46
A183		N-[[3-[[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-4-metoxi-benzamida	2,76	441,55

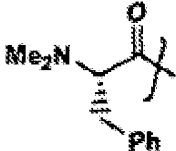
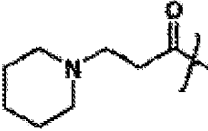
Ex.	Z	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A184		N-(4-clorofenil)-N'-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-ureia	3,10	460,49
A185		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-N'-(2-feniletil)-ureia	2,87	454,61
A186		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-butanamida	2,47	377,64
A187		éster etílico do ácido [[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-carbâmico	2,83	427,55

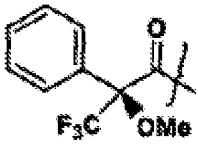
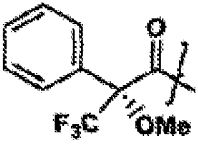
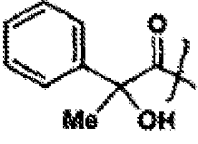
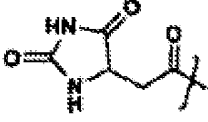
Ex.	Z	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A188		éster fenilmetílico do ácido [[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-carbâmico	2,95	441,55
A189		éster etílico do ácido [[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-carbâmico	2,54	379,60
A190		éster 2-metilpropílico do ácido [[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-carbâmico	2,94	407,60
A191		éster 4-metoxifenílico do ácido [[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-carbâmico	2,95	457,55

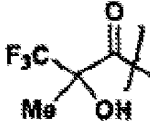
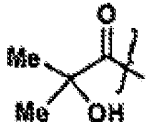
Ex.	Z	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A192		éster metílico do ácido [[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- metil]-carbâmico	2,36	365,60
A193		éster 4-clorofenílico do ácido [[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- metil]-carbâmico	3,12	461,49
A194		N-[[3-[1,6-di-hidro-1- metil-4-(metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- metil]-N'-fenil-ureia	2,77	426,57
A195		N-[[3-[1,6-di-hidro-1- metil-4-(metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- metil]-benzeno- sulfonamida	2,75	447,53

Ex.	Z	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A196		(2R)-2-amino-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-3-hidroxi-3-metilbutanamida	1,96	422,59
A197		(2S)-2-amino-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-3-hidroxi-3-metilbutanamida	1,96	422,62
A198		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-3-(dimetilamino)propanamida	1,86	406,61
A199		N-[2-[[[3-[1,6-d]-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-amino]-2-oxoetil]-benzamida	2,40	468,54

Ex.	Z	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A200		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-3-piridinacarboxamida	2,09	412,56
A201		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-2-pirazinacarboxamida	2,37	413,55
A202		2-ciano-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-acetamida	2,10	374,57
A203		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-2-metoxi-acetamida	2,18	379,62

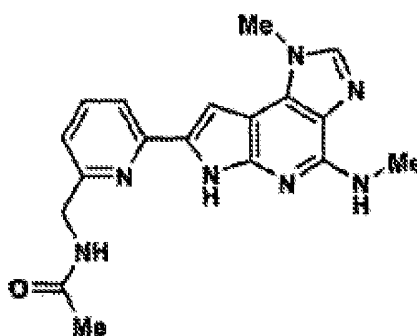
Ex.	Z	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A204		(αS)-N-[[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- metil]-α- (dimetilamino)- benzenopropanamida	2,34	482,56
A205		N-[[3-[1,6-di-hidro-1- metil-4-(metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- metil]-4- (dimetilamino)- butanamida	1,90	420,62
A206		N-[[3-[1,6-di-hidro-1- metil-4-(metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- metil]-1- piperidinapropanamida	1,98	445,84
A207		N-[[3-[1,6-di-hidro-1- metil-4-(metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- metil]-ciclo- hexanoacetamida	3,00	431,61

Ex.	Z	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A208		(α S)-N-[[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- metil]- α -metoxi- α - (trifluorometil)- benzenoacetamida	3,04	523,50
A209		(α R)-N-[[3-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- metil]- α -metoxi- α - (trifluorometil)- benzenoacetamida	3,03	523,52
A210		N-[[3-[1,6-di-hidro-1- metil-4-(metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- metil]- α -hidroxi- α - metil-benzenoacetamida	2,57	455,56
A211		N-[[3-[1,6-di-hidro-1- metil-4-(metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-fenil]- metil-2,5-dioxi-4- imidazolidina- acetamida	1,96	447,54

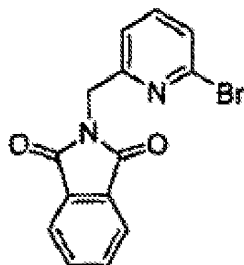
Ex.	Z	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A212		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-etil-propanamida	2,42	447,50
A213		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-2-hidroxi-2-metil-propanamida	2,17	393,61

Exemplo A214

N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-acetamida

**A214**

A214.1: 2-((6-Bromopiridin-2-il)-metil)-isoindolina-1,3-
diona

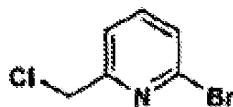


A214.1

Preparou-se uma mistura de (6-bromopiridin-2-il)-metanol (20,0 g, 0,106 mol), ftalimida (20,4 g, 0,138 mol), trifenilfosfina (36,2 g, 0,138 mol) e 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (34,8 g, 0,138 mol) em tetra-hidrofurano anidro (1 L) e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Recolheu-se o precipitado por filtração sob uma pressão hipobárica e lavou-se com tetra-hidrofurano. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida e triturou-se o resíduo sólido com metanol e ultra-sons. Recolheu-se o **A214.1** por filtração sob uma pressão hipobárica e secou-se para se obter 24,1 g, com o aspecto de um sólido branco. O filtrado ainda continha uma parte significativa de produto que podia ser isolada como uma segunda colheita por trituração com metanol. Por HPLC, o composto apresentou um tempo de retenção = 2,32 minutos. (Coluna: ``Chromolith SpeedROD'' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e um LC/MS M+1 = 317,15 e 319,15.

Preparação alternativa de A214.1

A214.1a: 2-Clorometil-6-bromopiridina

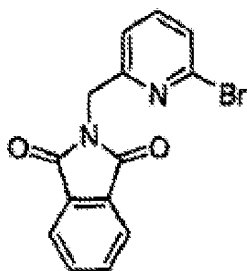
**A214.1a**

Secou-se à chama um balão de fundo redondo com a capacidade de 1000 mL e depois arrefeceu-se sob uma corrente de azoto anidro. Adicionou-se ao balão 6-(bromopiridin-2-il)-metanol (25 g, 133 mmol), comercialmente disponível, em conjunto com diclorometano (300 mL). Mantendo sob agitação à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se, gota a gota, cloreto de tionilo (14,5 mL, 199,4 mmol) ao longo de 7 a 8 minutos. Formou-se imediatamente um precipitado branco, e depois dissolveu-se novamente após 10 a 15 minutos para se obter uma solução límpida amarelo pálido. Após 20 a 25 minutos da adição, formou-se novamente um precipitado. Agitou-se a mistura de reacção durante 3 horas à temperatura ambiente, depois adicionou-se uma aliquota suplementar de cloreto de tionilo (3,5 mL) e agitou-se a mistura de reacção durante 45 minutos. Evaporou-se a solução até à secura para se obter o sal cloridrato de **A214.1a** com o aspecto de um sólido amarelo pálido (pureza de 95% por análise por HPLC). Utilizou-se o material nas reacções subsequentes sem mais purificação. Por HPLC, o composto tinha um tempo de retenção = 2,21 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,2% de H₃PO₄; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,2% de H₃PO₄) e um LC/MS M+1 = 208,2 (pico a 100%).

Preparação alternativa de A214.1a

Dissolveu-se 6-(bromopiridin-2-il)-metanol (1 kg) em diclorometano (10 L). Adicionou-se, gota a gota, cloreto de tionilo (3 kg) e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 6 horas. A análise por TLC indicou o desaparecimento do material de partida. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, diluiu-se com mais diclorometano (2 L) e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. O produto impuro **A214.1a** (1,25 kg) continha algum solvente residual. Utilizou-se o material no passo subsequente sem mais purificação.

A214.1: 2-((6-Bromopiridin-2-il)-metil)-isoindolina-1,3-diona



A214.1

Preparação alternativa

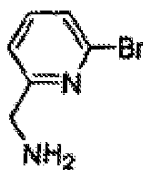
Dissolveu-se **A214.1a** (133 mmol) em DMF (250 mL) e adicionou-se progressivamente ftalimida de potássio (54,2 g, 293 mmol), mantendo a temperatura interna inferior a 30°C. Utilizou-se uma porção suplementar de DMF (50 mL) para enxaguar o balão e utilizou-se um funil para pós para a adição de ftalimida de potássio. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente de um dia para o outro, período esse ao fim do qual se deu por completada a reacção por análise por HPLC. Adicionou-se lentamente água (600 mL) à mistura de reacção, agitou-se durante 30 minutos,

recolheu-se o precipitado resultante por filtração, lavou-se com diversas porções de água (1000 mL no total) e deixou-se secar ao ar. Colocou-se novamente em suspensão o sólido resultante, o qual continha o produto desejado e também um excesso de ftalimida, em água (700 mL) e alcalinizou-se a solução por meio da adição de NaOH 1 N (3 mL). Depois de se misturar durante 20 minutos, recolheu-se os sólidos por filtração, lavou-se com diversas porções de água e deixou-se secar ao ar. O sólido ainda continha alguma ftalimida, pelo que se colocou novamente em suspensão em MeOH (50 mL) e água (800 mL) e manteve-se sob agitação vigorosa durante 2 dias. Recolheu-se novamente o sólido por filtração, depois misturou-se com MeOH quente (200 a 300 mL), arrefeceu-se até à temperatura ambiente e filtrou-se. Deixou-se o sólido secar ao ar para se obter o aduto ftalimida, **A214.1**, bem como ftalimida residual, com o aspecto de um sólido branco. Utilizou-se este material sem mais purificação no passo subsequente.

Preparação alternativa

Dissolveu-se ftalimida de potássio (1,23 kg, 6,0 mol), carbonato de potássio (2,07 kg, 15 mol) em DMF (12,5 L). Adicionou-se lentamente **A214.1a** e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente de um dia para o outro. A análise por TLC indicou o desaparecimento do material de partida. Filtrou-se o produto para se obter **A214.1** (2,5 kg peso húmido - utilizado no passo subsequente após secagem).

A214.2: (6-Bromopiridin-2-il)-metanamina

**A214.2**

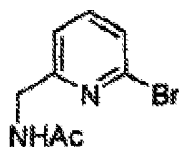
Preparou-se uma suspensão de **A214.1** em etanol absoluto (420 mL) e aqueceu-se a 70°C durante 30 minutos. À solução heterogénea adicionou-se mono-hidrato de hidrazina. NO período de um minuto, a mistura de reacção ficou homogénea. Aqueceu-se a mistura de reacção durante 3 horas, período esse em que a mistura solidificou com o aspecto de um sólido branco. Adicionou-se mais 100 mL de etanol e filtrou-se a mistura. Lavou-se o precipitado com etanol e concentrou-se o filtrado parcialmente. Recolheu-se o sólido por filtração sob uma pressão hipobárica. Concentrou-se o filtrado até à secura e triturou-se com metanol. Recolheu-se o **A214.2** por filtração sob uma pressão hipobárica para se obter 14,3 g (93%) com o aspecto de um sólido branco. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 0,395 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M^{+1} = 187,12 e 189,12.

Preparação alternativa de A214.2

Preparou-se uma suspensão de **A214.1** (1,8 kg, 5,7 mol) em metanol (18 L) a 65°C. Adicionou-se hidrato de hidrazina (1,5 kg, 28 mol), ao longo de 30 minutos, em lotes de 500 g. Decorridos 15 minutos, a reacção ficou homogénea e aqueceu-se durante 4 horas a 65°C. A análise por TLC indicou o desaparecimento do material de partida. Deixou-se

arrefecer a mistura de reacção. Filtrou-se o produto, lavou-se com mais metanol, agitou-se com éter metil-t-butílico, filtrou-se e secou-se para se obter **A214.2** (800 g, 75%).

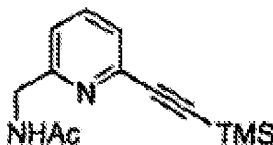
A214.3: N-((6-Bromopiridin-2-il)-metil)-acetamida



A214.3

A uma mistura de **A214.2** (14,3 g, 76,5 mmol) e de piridina (14,3 mL) em tetra-hidrofurano anidro (250 mL) adicionou-se anidrido acético (14,3 mL) e agitou-se a mistura de reacção durante 3 horas à temperatura ambiente. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, diluiu-se o resíduo oleoso com diclorometano, lavou-se com água, lavou-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se e depois secou-se sob pressão reduzida para se obter 16,3 g (93%) de **A214.3** com o aspecto de um sólido esbranquiçado. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 0,987 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1 = 229,10 e 231,10.

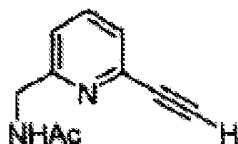
A214.4: N-((6-((Trimetilsilil)-etinil)-piridin-2-il)-metil)-acetamida



A214.4

A uma mistura de **A2143** (8,0 g, 34,9 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfina)-paládio II (14,7 g, 2,09 mmol) e iodeto de cobre (0,332 g, 1,75 mmol) em dimetilformamida anidra (90 mL), desgaseificada cuidadosamente com azoto, adicionou-se trimetilsililacetileno (7,4 mL, 52,4 mmol) e depois acrescentou-se trietilamina (24,3 mL, 0,175 mol). Submergiu-se a mistura de reacção num banho de óleo a 75°C e agitou-se durante 2 horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura de metanol em diclorometano (2%-5%), para se obter 7,42 g (86%) de **A214,4** com o aspecto de um óleo viscoso avermelhado. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 2,42 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1= 247,20.

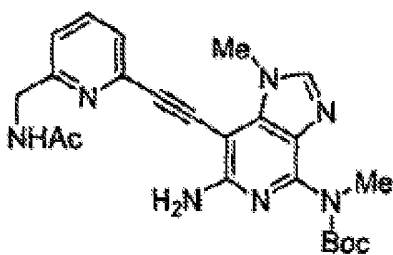
A21.4.5: N-((6-etinilpiridin-2-il)-metil)-acetamida



A214.5

Preparou-se uma mistura de **A214.4** (4,96 g, 20,1 mmol) e de carbonato de potássio catalítico (0,295 g, 2,13 mmol) em metanol anidro (50 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 10 minutos. Removeu-se o carbonato de potássio residual por filtração sob uma pressão hipobárica e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura de metanol em diclorometano (2%-5%), para se obter 2,64 g (75%) de **A214.5** com o aspecto de um sólido brônzeo. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 0,602 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1 = 175,20.

A214.6 7-((6-(acetamidometil)-piridin-2-il)-etinil)-6-amino-1-metil-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo

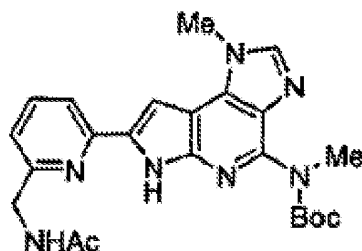


A214.6

A uma mistura de **A214.5** (1,00 g, 5,74 mmol), 6-amino-7-iodo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo (1,78 g, 4,42 mmol), dicloro-bis(trifenil-fosfina)-paládio II (0,186 g, 0,265 mmol) e iodeto de cobre (0,042 g, 0,221 mmol) em dimetilformamida anidra (12 mL), desgaseificada minuciosamente com azoto,

adicionou-se diisopropilamina (15 mL, 0,111 mol). Submergiu-se a mistura de reacção num banho de óleo a 75°C e agitou-se durante 45 minutos. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura de metanol em diclorometano (5%-8%), para se obter 1,88 g (95%) de **A214,6** com o aspecto de um sólido brônzeo. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 2,13 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1 = 450,35.

A214.7: 7-(6-(acetamidometil)-piridin-2-il)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



A214.7

A uma solução de **A214.6** (1,95 g, 4,34 mmol) em 25 mL de dimetilacetamida anidra, sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se uma solução a 1,0 M de terc-butóxido de potássio em tetra-hidrofurano (4,8 mL, 4,77 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção durante 10 minutos. Adicionou-se mais 4,8 mL e a reacção continuava incompleta ao fim de 10 minutos. Adicionou-se um terceiro equivalente e agitou-se a mistura de reacção durante 10 minutos. As

análises por HPLC e TLC indicavam que a reacção estava completa. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura a 5% de metanol em diclorometano, para se obter 0,780 g de **A214.7**, com o aspecto de um sólido amarelo, e 0,284 g de **1**, com o aspecto de um sólido amarelo. Os produtos combinados representavam um rendimento > 55%. O composto (**1G**) apresentou um tempo de retenção HPLC = 2,20 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1= 450,37.

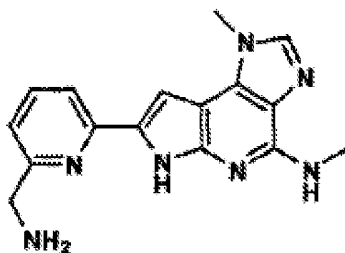
A214.8: N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-acetamida

Preparou-se uma solução de **A214.7** (0,394 g, 0,876 mmol) em ácido trifluoroacético (14 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 10 minutos. Removeu-se o ácido trifluoroacético sob pressão reduzida, diluiu-se o resíduo com diclorometano, lavou-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Após a filtração, o sulfato de sódio permanecia amarelo brilhante, sendo subsequentemente lavado com acetato de etilo e depois com uma mistura a 5% de metanol em diclorometano, o qual removeu a cor. Concentrou-se as camadas orgânicas combinadas e purificou-se por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando 5% de metanol em diclorometano, para se obter 275 g (90%) de **A214** com o aspecto de um sólido amarelo. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 1,73 minutos.

(Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1 = 350,35. ¹H NMR, (400 MHz, DMSO-d₆) δ p.p.m. 1,98 (s, 3H) 2,98 (d, J=0,83 Hz, 3H) 4,02 (s, 3H) 4,40 (d, J=5,27 Hz, 2H) 6,69 (d, J=4,83 Hz, 1H) 7,02 (d, J=7,47 Hz, 1H) 7,32 (d, J=1,76 Hz, 1H) 7,67 - 7,75 (m, 2H) 7,90 (s, 1H) 8,56 (t, J=5,27 Hz, 1H) 11,77 (s, 1H).

Exemplo A215

7-[6-(aminometil)-2-piridinil]-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

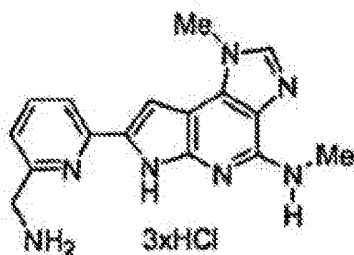


A215

Preparou-se uma mistura de **A214** (0,168 g, 0,481 mmol), n-butanol (3 mL) e ácido clorídrico concentrado (2 mL) e aqueceu-se num microondas a 150°C durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção até à secura sob pressão reduzida, diluiu-se o resíduo com diclorometano, lavou-se com uma mistura de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e com hidróxido de sódio aquoso 1 N e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão reduzida para se obter 0,028 g de **A215** com o aspecto de um sólido amarelo. Na camada aquosa ainda havia algum produto suplementar. Novas extracções com acetato de etilo e com diclorometano proporcionaram uma quantidade

suplementar de 88 mg de **A215**. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 1,66 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1= 308,33. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ p.p.m. 1,68 (s 1r, 2H) 3,18 (d, J=5,27 Hz, 3H) 3,94 (d, J=4,39 Hz, 2H) 3,97 - 4,02 (m, 1H) 4,04 (s, 3H) 5,54 (d, J=5,27 Hz, 1H) 6,98 - 7,03 (m, 2H) 7,49 - 7,53 (m, 1H) 7,55 - 7,63 (m, 2H) 9,86 (s, 1H).

A215.1: tricloridrato de 7-(6-(Aminometil)-piridin-2-il)-N,1-dimetil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina

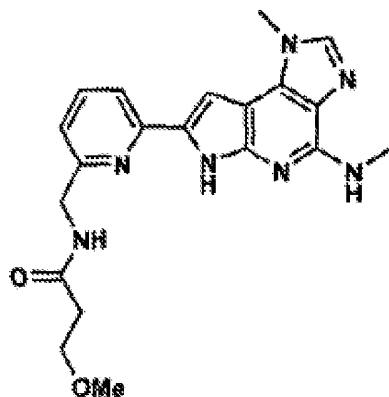


Sal tricloridrato de A215.1

Preparou-se uma mistura de **A214** (1,60 g, 3,55 mmol), etanol absoluto (30 mL) e ácido clorídrico concentrado (30 mL) e aqueceu-se a 80°C durante 7 horas. Concentrou-se a mistura de reacção até à secura e secou-se bem sob pressão reduzida para se obter 1,48 g (100%) do sal tricloridrato de **A215** com o aspecto de um sólido amarelo. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 1,23 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1 = 308,35.

Exemplo A216

**N-[[6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-
pirrolo[2,3-b]-pirimidina-7-il]-2-piridinil]-metil]-3-
metoxi-propanamida**

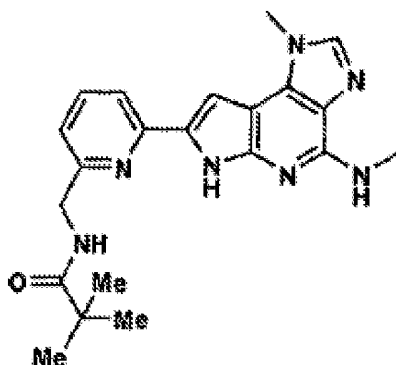
**A216**

A uma mistura de **A215** (0,020 g, 0,065 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,019 g, 0,098 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (0,013 g, 0,098 mmol) e diisopropiletilamina (0,034 mL, 0,195 mmol) em dimetilformamida anidra (2 mL) adicionou-se ácido 3-metoxipropiônico (9,20 µL, 0,098 mmol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente de um dia para o outro (decorridas ~3 horas, a mistura de reacção ficou homogénea). Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, diluiu-se o resíduo com diclorometano, lavou-se com água e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão e depois purificou-se por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura a 5% de metanol em diclorometano, para se obter 0,018 g (69%) de **A216** com o aspecto de um sólido amarelo. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 1,84 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos;

solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS $M^{+1} = 394,37$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ p.p.m. 2,62 (t, $J=7,15$ Hz, 2H) 3,15 (d, $J=6,60$ Hz, 3H) 3,54 (s, 3H) 3,78 (t, $J=7,15$ Hz, 2H) 4,01 (s, 3H) 4,56 (d, $J=6,10$ Hz, 2H) 5,49 – 5,54 (m, 1H) 6,96 – 6,98 (m, 2H) 7,51 – 7,58 (m, 3H) 9,98 (s, 1H).

Exemplo A217

N-[[6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2,2-dimetil-propanamida



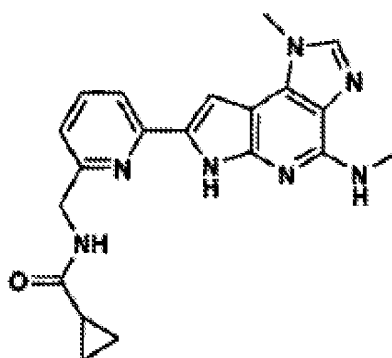
A217

A uma mistura de **A215** (0,020 g, 0,065 mmol) e trietilamina (0,045 mL, 0,326 mmol) em diclorometano (2 mL) adicionou-se cloreto de trimetilacetilo (9,00 µL, 0,072 mmol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 30 minutos. Diluiu-se a mistura de reacção com diclorometano, lavou-se com água e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão proporcionou 0,020 g (80%) de **A217** com o aspecto de um sólido amarelo. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 2,11 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD'

4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1= 392,42.

Exemplo A218

N-[[6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-ciclopropanocarboxamida



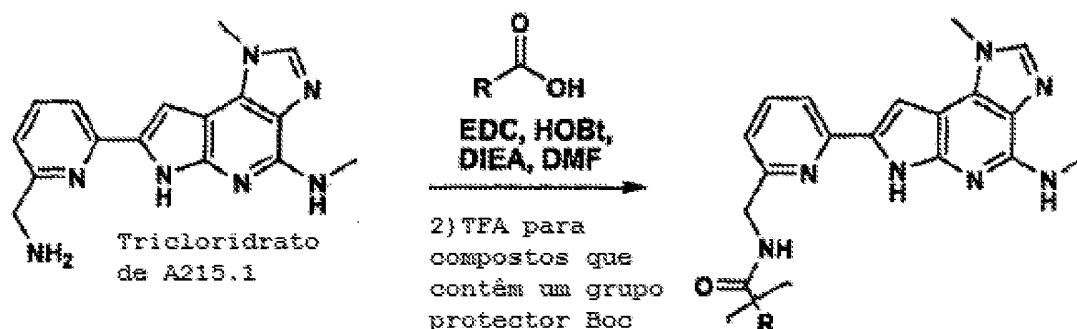
A218

A uma mistura de **A215** (0,020 g, 0,065 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,019 g, 0,098 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (0,013 g, 0,098 mmol) e diisopropiletilamina (0,034 mL, 0,195 mmol) em dimetilformamida anidra (2 mL) adicionou-se ácido ciclopropilcarboxílico (8,00 µL, 0,098 mmol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente de um dia para o outro. Concentrou-se sob pressão e depois purificou-se por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura a 5% de metanol em diclorometano, para se obter 0,012 g (50%) de **A218** com o aspecto de um sólido amarelo. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 1,99 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de

TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1= 376,40.

Exemplos A219-A245

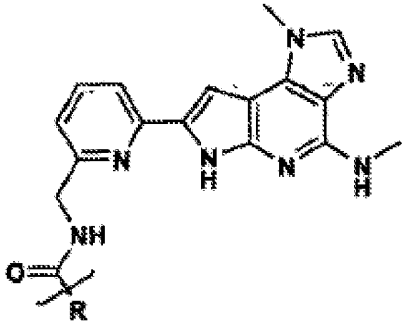
Os exemplos A219 a A245 foram preparados por uma síntese paralela, de acordo com o esquema a seguir apresentado.

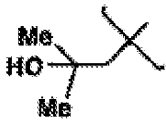
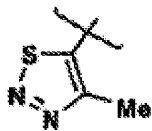


A uma cavidade individual num reactor Bohdan XT®, adicionou-se 150 uL de uma solução 0,25 M do ácido carboxílico em dimetilformamida (DMF) (0,038 mmol; 1,25 eq), 37,5 uL de uma solução 1 M de 1-hidroxibenzotriazol em DMF (0,038 mmol, 1,25 equiv.) e 150 uL de uma solução 0,25 M de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (0,038 mmol; 1,25 eq.) ou de um reagente de isocianato ou sulfonilcloreto com piridina, numa proporção molar semelhante relativamente ao ácido carboxílico. Agitou-se o reactor durante 10 minutos com o auxílio de um agitador orbital. Depois adicionou-se a cada cavidade do reactor 150 uL de uma solução 0,2 M de amina em DMF (0,03 mmol; 1 eq.) e diisopropiletilamina (0,150; 5 eq.) e agitou-se o reactor durante 16 horas a 65°C. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga, removeu-se o grupo BOC por meio da adição de 600 uL de uma solução a 30% em volume de ácido trifluoroacético (TFA) em diclorometano (DCM) a

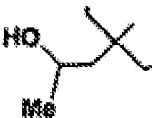
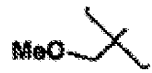
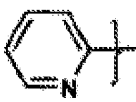
cada reactor (que continha um grupo BOC) e agitou-se o reactor durante 2 horas. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga e dissolveu-se em 600 uL de DMF e 600 uL de metanol (MeOH). Transferiu-se todo o conteúdo de cada reactor para uma placa STR e purificou-se por HPLC-MS preparativa convencional (H₂O/MeOH/0,1% de TFA, gradiente de 35%-90% de MeOH ao longo de 15 minutos, 20 x 100mm, 5 µm, coluna 'YMC ODS-A'), utilizando fraccionamento directo de massa. Reconstituiu-se a amostra purificada em MeOH:DCE a 1:1, transferiu-se para um microtubo de plástico de 2,5 mL com peso aferido, secou-se por evaporação centrífuga e pesou-se. Analisou-se o produto final por HPLC-MS (H₂O/MeOH/0,1% de TFA). Os compostos foram isolados sob a forma de sais de trifluoroacetato. Os exemplos preparados por meio deste método estão descritos no quadro **A8**.

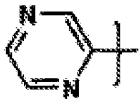
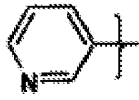
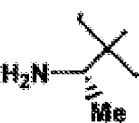
Quadro A8

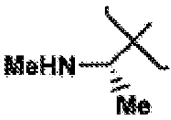
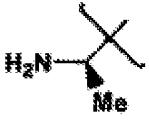
				
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado

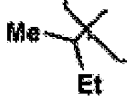
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A219		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-1,2,3-tiadiazole-4-carboxamida	2,22	420,48
A220		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-3-hidroxi-3-metil-butanamida	2,06	408,58
A221		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-4-metil-1,2,3-tiadiazole-5-carboxamida	2,37	434,53
A222		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-3-(dimetilamino)-propanamida	1,70	407,59

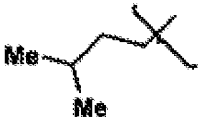
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A223		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-benzamida	2,44	412,55
A224		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-hidroxi-acetamida	1,71	366,56
A225		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-3-metil-butanamida	2,43	392,61
A226		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-hidroxi-2-metil-propanamida	1,91	394,56

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A227		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-3-hidroxi-butanamida	1,85	394,60
A228		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-metoxi-acetamida	1,95	380,60
A229		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-1-metil-ciclopropanocarboxamida	2,20	390,61
A230		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-piridinacarboxamida	2,35	413,55

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A231		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-pirazinacarboxamida	2,16	414,55
A232		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-3-piridinacarboxamida	1,93	413,56
A233		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-metil-propanamida	2,10	378,29
A234		(2S)-2-amino-N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-propanamida	2,37	379,32

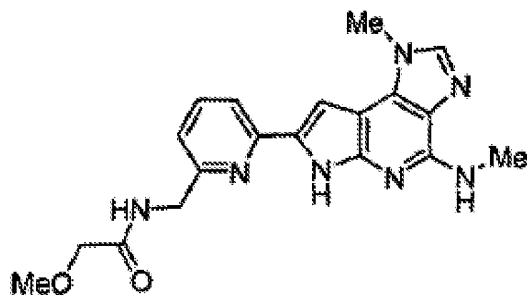
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A235		(2S)-N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-(metilamino)-propanamida	4,32	391,12
A236		(2S)-N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-pirrolidinacarboxamida	2,49	405,40
A237		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-(metilamino)-acetamida	1,59	378,97
A238		(2R)-2-amino-N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-propanamida	2,47	379,19

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A239		(2R)-N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-(metilamino)-propanamida	1,60	393,26
A240		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-ciclopentanoacetamida	2,74	418,36
A241		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-ciclo-hexanocarboxamida	2,69	418,38
A242		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-metil-butanamida	2,35	392,38

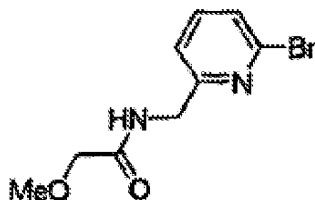
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A243		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-metil-pentanamida	2,59	406,35
A244		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-4-metil-pentanamida	2,70	406,38
A245		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-pentanamida	2,50	392,38

Preparação alternativa do exemplo A228

N-[[6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-metoxi-acetamida

**A228**

A uma mistura de **tricloridrato de A215.1** (1,15 g, 2,76 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,794 g, 4,14 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (0,559 g, 4,14 mmol) e diisopropiletilamina (2,90 mL, 16,6 mmol) em dimetilformamida anidra (50 mL) adicionou-se ácido metoxiacético (0,320 mL, 4,14 mmol). Agitou-se a mistura de reacção a 80°C durante 20 minutos. Durante os primeiros 5 minutos, a suspensão ficou homogénea. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, diluiu-se o resíduo com diclorometano, lavou-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão e purificou-se por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura de metanol em diclorometano (2%-5%), para se obter 0,890 g (85%) de **A228** com o aspecto de um sólido castanho amarelado. Triturou-se o sólido com metanol para se obter 0,660 g de **A228** com o aspecto de um sólido amarelo. Purificou-se novamente o filtrado através de gel de sílica para se obter uma quantidade suplementar de 0,191 g de **A228**. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 1,81 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1 = 380,33.

Preparação alternativa do Exemplo A228**A228.1:** N-((6-Bromopiridin-2-il)-metil)-2-metoxiacetamida**A228.1**

A uma mistura de cloridrato de 6-bromo-2-piridina-metanamina (comercialmente disponível ou então preparada tal como o composto **A214.2**) (5,00 g, 222,4 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (6,44 g, 33,6 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (4,54 g, 33,6 mmol) e diisopropiletilamina (16,0 mL, 89,6 mmol) em dimetilformamida anidra (100 mL) adicionou-se ácido metoxiacético (2,60 mL, 33,6 mmol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 3 horas e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com diclorometano, lavou-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, dissolveu-se o resíduo numa quantidade mínima de acetato de etilo (suficiente apenas para dissolver totalmente), introduziu-se num funil de frita de vidro que continha uma camada de Celite, com uma camada de gel de sílica por cima, a despejou-se acetato de etilo para se obter 19,0 g (98%) de **A228.1** com o aspecto de um sólido branco. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 1,15 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA;

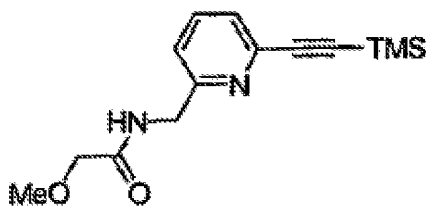
solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1 = 259,12 e 261,12.

Como método alternativo para a purificação, adicionou-se lentamente ácido clorídrico 4 N em dioxano (28 mL) a uma solução do produto de reacção impuro de **A228.1** (~28 g) em éter (400 mL). Filtrou-se e secou-se sob pressão para se obter 23,6 g de **A228.1**, sob a forma do sal cloridrato.

Preparação alternativa de A228.1

Preparou-se uma mistura de **A214.2** (800 g, 4,27 mol, processada com lotes de 2 x 400 g), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,22 kg, 6,4 mol), 1-hidroxibenzotriazole (866 g, 6,4 mol) e diisopropil-etilamina (830 g, 6,4 mol) em dimetilformamida anidra (1,6 L) e adicionou-se a ácido metoxiacético (578 g, 6,4 mol). Aqueceu-se a mistura de reacção at 70°C durante 1 hora. A análise por TLC da mistura de reacção indicou o desaparecimento do material de partida. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em diclorometano, lavou-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica para se obter 650 g de **A228.1**.

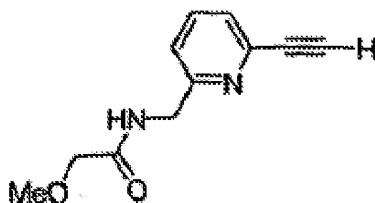
A228.2: 2-Metoxi-N-((6-((trimetilsilil)-etnil)-piridin-2-il)-metil)-acetamida

**A228.2**

A uma mistura do sal tricloridrato de **A228.1** (13,0 g, 44,0 mmol) [o sal de HCl não é necessário para a reacção], diclorobis(trifenilfosfina)-paládio II (1,85 g, 2,64 mmol) e iodeto de cobre (0,503 g, 2,64 mmol) em dimetilformamida anidra (125 mL), desgaseificada fazendo borbulhar azoto através da solução, adicionou-se trimetilsililacetileno (9,30 mL, 66,0 mmol), com o auxílio de uma seringa, e depois acrescentou-se diisopropilamina (154 mL, 1,10 mol) com o auxílio de uma cânula. Submergiu-se a mistura de reacção num banho de óleo a 80°C e agitou-se durante 30 minutos. Depois de se arrefecer até à temperatura ambiente, removeu-se os sais por filtração sob uma pressão hipobárica e lavou-se com dimetilformamida. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, dissolveu-se o resíduo em éter e filtrou-se novamente para remover os sais adicionais. Concentrou-se o filtrado e purificou-se por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura a 50% de acetato de etilo em hexano, para se obter 11,43 g (94%) do produto desejado **A228.2** com o aspecto de um sólido brônzeo claro. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 2,55 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1 = 277,32.

Preparação alternativa de A228,2

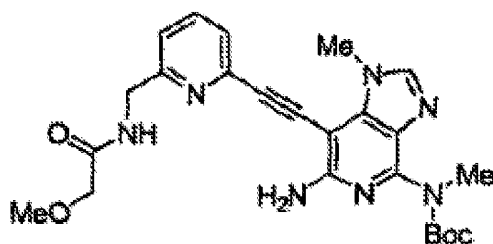
Preparou-se uma mistura de **A228.1** (650 g, 2,5 mol) diclorobis(trifenilfosfina)-paládio II (87 g, 0,125 mol) e iodeto de cobre (23,8 g, 0,125 mol) em dimetilformamida anidra (7 L) e desgaseificou-se fazendo borbulhar azoto através da solução durante 30 minutos. Adicionou-se trimetilsililacetileno (9,30 mL, 66,0 mmol) e diisopropilamina (8,6 L) e colocou-se imediatamente a mistura de reacção num banho de óleo pré-aquecido a 80°C. Agitou-se a mistura de reacção durante 1 hora a 80°C. A análise por TLC indicou o desaparecimento do material de partida. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna para se obter **A228.2** (280 g, 40%) com o aspecto de um sólido brônzeo.

A228.3: N-((6-etinilpiridin-2-il)-metil)-2-metoxiacetamida**A228.3**

Preparou-se uma mistura de **A228.2** (25,0 g, 90,4 mmol) e de uma quantidade catalítica de carbonato de potássio (1,38 g, 9,95 mmol) em metanol anidro (350 mL) e agitou-se durante 15 minutos. Filtrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida, concentrou-se o filtrado e secou-se novamente numa bomba de vácuo elevado durante 15 minutos. Dissolveu-se o resíduo numa pequena quantidade de uma mistura a 2% de metanol em diclorometano e introduziu-se

num funil de frita de vidro de 2 L, que continha uma camada de Celite coberta com uma camada de gel de sílica (~200g - 2 mL/g) e uma camada de areia. Despejou-se o produto com uma mistura de 2% de metanol em diclorometano para se obter três fracções, as quais foram analisadas por HPLC: A.) 500 mL - sem produto (límpida), B.) 1800 mL - produto (amarelo) e C.) 1000 mL - sem produto (amarelo pálido). Concentrou-se a fracção B sob pressão reduzida para se obter 17,93 g (97%) de **A228.3** com o aspecto de um sólido cor-de-laranja, o qual foi moído com um almofariz para se obter um sólido brônzeo. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 0,820 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1 = 205,24. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ p.p.m. 3,34 (s, 3H) 3,88 (s, 2H) 4,32 (s, 1H) 4,36 (d, J=6,10 Hz, 2H) 7,28 (d, J=7,63 Hz, 1H) 7,43 (d, J=7,63 Hz, 1H) 7,77 (t, J=7,88 Hz, 1H) 8,43 (t, J=5,85 Hz, 1H).

A228.4: 6-Amino-7-((6-((2-metoxiacetamido)-metil)-piridin-2-il)-etinil)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



A228.4

A um balão de fundo redondo, com três entradas e com uma capacidade de 1 L, equipado com um funil de adição de 250 mL, sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se 6-amino-7-

iodo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-
carbamato de terc-butilo (25 g, 62,0 mmol), **A228.3** (16,0 g,
78,1 mmol), diclorobis-(trifenilfosfina)-paládio (II) (2,61
g, 3,72) e iodeto de cobre (0,590 g, 3,10 mmol). A esta
mistura adicionou-se 170 mL de dimetilformamida anidra com
o auxílio de uma seringa. Adicionou-se uma agulha de saída
e despejou-se bem a mistura com uma corrente de azoto
durante 15 minutos, sob agitação vigorosa. Removeu-se a
saída de azoto e manteve-se a mistura de reacção sob
pressão positiva com azoto. Adicionou-se diisopropilamina
(200 mL, 1,43 mol) ao funil de adição, com o auxílio de uma
cânula, ao longo de 5 minutos. Adicionou-se então a
diisopropilamina à mistura de reacção em ~0,5 minuto.
Depois de se completar, submergiu-se rapidamente a mistura
de reacção num banho de óleo a 98°C, deixou-se arrefecer o
banho de óleo até ~85°C e agitou-se a mistura de reacção
durante 45 minutos a 85°C. Decorridos ~1-2 minutos, a
mistura de reacção assumiu uma coloração escura. A análise
por HPLC indicou que ainda restava cerca de 5% do material
de partida iodo e também acetileno dimerizado, mas não foi
observado qualquer acetileno. Removeu-se a mistura de
reacção do banho e deixou-se arrefecer até à temperatura
ambiente sob uma atmosfera de azoto.

Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão
reduzida até restar apenas uma pequena quantidade de
dimetilformamida (volume total = 64 mL). Diluiu-se o
resíduo escuro com ~800 mL de acetato de etilo e verteu-se
num funil de separação de 2 L. Lavou-se a solução homogénea
com ~400 mL de uma solução aquosa a 10% de cloreto de
lítio. Depois de se completar a lavagem, o produto começou
a cristalizar a partir da parte orgânica. Deixou-se

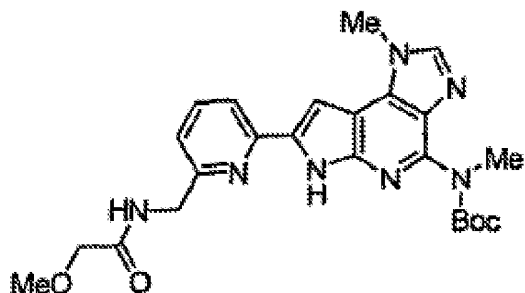
precipitar o produto durante 15 minutos e drenou-se a camada aquosa. Filtrou-se a camada orgânica através de um funil de frita de vidro com 600 mL (porosidade média) e lavou-se o precipitado com ~400 mL de acetato de etilo. Durante este período, tinha sido formada uma segunda colheita na fase aquosa. Diluiu-se a mistura aquosa com acetato de etilo e filtrou-se tal como indicado antes para se obter o produto suplementar. Por HPLC, ambos apresentavam a mesma pureza, combinou-se os dois produtos, secou-se sob pressão reduzida e diluiu-se com diclorometano (~800 mL) (foi necessário utilizar ultra-sons e calor moderado). Lavou-se a solução com ~300 mL de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e recolheu-se a camada orgânica. Extraiu-se a camada aquosa com diclorometano (2 x 200 mL) e secou-se as camadas orgânicas combinadas (~1200 mL) sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão reduzida para se obter 21,3 g (72%) de **A228.4** com o aspecto de um sólido castanho claro (HPLC AP = > 99%).

Lavou-se os filtrados com uma solução aquosa a 10% de cloreto de lítio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo (3x), recolheu-se a camada orgânica e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Enxaguou-se os funis de frita de vidro das filtrações anteriores com uma mistura a 50% de metanol em diclorometano. Combinou-se estas três camadas orgânicas e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter um semi-sólido espumoso preto-acastanhado. Repartiu-se a mistura em duas porções iguais e purificou-se cada um delas por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura de metanol em acetato de etilo (5% para

compactar, 5% para carregar, 5% e 10% para os ciclos). As fracções combinadas proporcionaram 3,78 g (12,7%) do produto com o aspecto de um sólido amarelo escuro (HPLCAP > 99%).

Obteve-se uma quantidade impura de **A228.4** de 25,1 g (85%) com o aspecto de um sólido castanho claro. Dissolveu-se o composto (21,3 g) em álcool isopropílico (100 mL) e ~4-5 mL de metanol, com ultra-sons, para se obter uma solução homogénea escura. Depois de 1 minuto a dissolver, o produto começou a cristalizar a partir da solução. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro e filtrou-se através de um funil de frita de vidro com 600 mL (porosidade média). Deixou-se o material na coluna (3,78 g) recrystalizar de um modo idêntico. Lavou-se os sólidos resultantes com álcool isopropílico e secou-se sob pressão reduzida para se obter 19,6 g de **A228.4** (amarelo pálido). Combinou-se os filtrados homogéneos escuros e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter um sólido castanho (HPCL AP > 98%). Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 2,21 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M(-Boc)⁺¹ = 380,26. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ p.p.m. 1,31 (s, 9H) 3,20 (s, 3H) 3,36 (s, 3H) 3,90 (s, 2H) 4,03 (s, 3H) 4,41 (d, J=6,05 Hz, 2H) 6,20 (s, 2H) 7,24 (d, J=7,70 Hz, 1H) 7,65 (d, J=7,70 Hz, 1H) 7,80 (t, J=7,84 Hz, 1H) 7,97 (s, 1H) 8,42 (t, J=6,05 Hz, 1H).

A228.5: 7-(6-((2-metoxiacetamido)-metil)-piridin-2-il)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



A228.5

A um balão de fundo redondo com 250 mL, sob uma atmosfera de azoto, que continha o intermediário de acetileno (10,0 g, 20,9 mmol) adicionou-se dimetilacetamida anidra (100 mL), com o auxílio de uma cânula e na ausência de agitação. Adicionou-se uma agulha de saída, e descarregou-se uma corrente de azoto na mistura durante 1 minuto. Submeteu-se então a mistura a ultra-sons até se obter uma solução homogênea (~0,5 minuto). Adicionou-se uma agulha de saída a agitou-se a mistura de reacção sob uma corrente de azoto durante 20 minutos e à temperatura ambiente e depois submergiu-se num banho de óleo a 85°C. Decorridos 5 minutos, removeu-se a agulha de saída e agitou-se a mistura homogênea a 85°C, sob uma pressão positiva de azoto, durante mais 10 minutos para permitir um equilíbrio completo. Adicionou-se terc-butóxido de potássio (22,9 mL, 22,9 mmol, 1,1 equiv.) ao longo de 15 a 30 segundos, com o auxílio de uma seringa. Decorridos 15 minutos, adicionou-se uma segunda porção com 1,1 equivalentes (22,9 mL, 22,9 mmol) e agitou-se a mistura de reacção durante 15 minutos, período esse durante o qual o

produto precipitou a partir da solução. A análise por TLC indicou que a mistura de reacção estava completa e deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente. Arrefeceu-se a mistura em banho de gelo e extinguiu-se lentamente com 20 mL de água para se obter uma solução homogénea, a qual se transferiu para um funil de separação com 1 L, juntando uma quantidade suplementar de 80 mL de água. Extraíu-se a mistura aquosa com 300 mL de diclorometano. Extraíu-se novamente a camada aquosa com 3 x 100 mL de diclorometano, combinou-se as camadas orgânicas e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão reduzida e depois purificou-se por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura de metanol em diclorometano (2%-5%), para se obter 8,70 g (87%) de **A228.5** com o aspecto de um sólido amarelo pálido. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ p.p.m. 1,30 (s, 9H) 3,30 (s, 3H) 3,38 (s, 3H) 3,94 - 3,96 (m, 2H) 4,10 - 4,12 (m, 3H) 4,49 (d, $J=5,77$ Hz, 2H) 7,17 (d, $J=7,70$ Hz, 1H) 7,53 (d, $J=1,92$ Hz, 1H) 7,83 (t, $J=7,70$ Hz, 1H) 7,89 - 7,92 (m, 1H) 8,14 (s, 1H) 8,53 (t, $J=5,91$ Hz, 1H) 12,38 (d, $J=1,92$ Hz, 1H). (A mistura de produto continha ~8% de **A228**).

A228.6: N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-metoxi-acetamida

Preparou-se uma solução de **A228.5** (0,781 g, 1,63 mmol) em ácido trifluoroacético (10 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 10 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida, diluiu-se o resíduo com diclorometano, lavou-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (2x) e secou-se sobre sulfato de sódio

anidro. Concentrou-se sob pressão reduzida para se obter um rendimento quantitativo do produto com o aspecto de um sólido amarelo. Triturou-se o material com metanol e filtrou-se sob pressão reduzida para se obter 0,532 g (91%) de **A228** com o aspecto de um sólido amarelo. P.f. 263°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ p.p.m. 2,98 (d, $J=4,95$ Hz, 3H) 3,37 (s, 3H) 3,94 (s, 2H) 4,02 (s, 3H) 4,44 (d, $J=5,77$ Hz, 2H) 6,67- (q, $J=4,58$ Hz, 1H) 7,01 (d, $J=7,15$ Hz, 1H) 7,29 (d, $J=2,20$ Hz, 1H) 7,68 - 7,74 (m, 2H) 7,90 (s, 1H) 8,53 (t, $J=5,77$ Hz, 1H) 11,71 (s, 1H).

Preparação alternativa de A228

A um balão de fundo redondo com 250 mL, que continha **A228.5** (16,0 g, 33,4 mmol), arrefecido em banho de gelo fundente, adicionou-se lentamente ácido trifluoroacético (100 mL). Depois de se completar a adição, removeu-se o banho de gelo e agitou-se a mistura de reacção homogénea durante 20 minutos. Por análise por HPLC, deu-se a reacção por completa. Concentrou-se a mistura de reacção até se obter um volume total de 61 g, adicionou-se uma barra de agitação e arrefeceu-se o resíduo em banho de gelo fundente. Adicionou-se, lentamente, à mistura sob agitação uma solução a 1:1 de hidróxido de amónio em água. Quando se atingiu um valor de pH entre 9 e 10 (~160 mL da solução a 1:1 hidróxido de amónio/água), o produto precipitou a partir da solução. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 45 minutos, filtrou-se através de um final de frita de vidro (350 mL, porosidade média) com uma quantidade suplementar da solução a 1:1 de hidróxido de amónio/água (100 mL) e lavou-se com a solução a 1:1 de hidróxido de amónio/água (2 x 100 mL). Deixou-se secar ao

ar a massa resultante esbranquiçada de um dia para o outro. Transferiu-se o sólido para um balão de fundo redondo com 1 L, diluiu-se com metanol (~500 mL), submeteu-se a ultra-sons durante 15 minutos e concentrou-se sob pressão reduzida. Durante o procedimento de ultra-sons, a suspensão passou de esbranquiçada para amarela. Repetiu-se esta sequência mais duas vezes. Diluiu-se o sólido resultante com metano (~100 mL), filtrou-se sob pressão reduzida, lavou-se com metanol (~50 mL) e secou-se sob pressão reduzida para se obter 12,0 g (95%) de **A228** com o aspecto de um sólido amarelo.

Preparação alternativa de A228

Num balão de fundo redondo, com três entradas e com 2000 mL, equipado com um agitador mecânico, sob uma atmosfera de azoto, introduziu-se sal do ácido metano-sulfônico de **A228** (67 g) e H₂O (670 mL). A esta solução a 0°C adicionou-se, gota a gota, uma solução aquosa de NH₄OH (7 N, 134 mL), ao longo de 30 minutos. Durante o passo de neutralização, a coloração mudou de cor-de-laranja para amarelo e depois para incolor. Agitou-se a solução durante mais 90 minutos a 0°C e formou-se o sólido. Filtrou-se a massa, lavou-se o sólido com H₂O (2 x 150 mL), secou-se sob uma pressão hipobárica a 45°C durante 48 horas para se obter **A228** com o aspecto de um sólido amarelo pálido (33,2 g de produto com um pureza de 99,7%, conforme determinado por HPLC).

A estrutura foi confirmada por raio-X à estrutura cristalina individual, descrita no quadro 1 e ilustrada na figura 1.

Quadro 1, Estrutura e propriedades de forma cristalina

Forma	Locais de	% de	Fase	Z'	Vm	sg	dcalc	T(°C)	R
-------	-----------	------	------	----	----	----	-------	-------	---

	solvente para Z'	solvente (p/p)	quente (°C)	g/cc					
N-1	Nenhum	0,0	265-280 (m)	1	460	P2 ₁ /c	1370	25	055

Sal mono-HCl de A228

A uma solução homogénea de **A228** (2,43 g, 6,40 mmol) em diclorometano (80 mL) e metanol anidro (20 mL) adicionou-se uma solução de ácido clorídrico 4 M em dioxano (1,76 mL, 7,04 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reacção assumiu imediatamente uma coloração cor-de-laranja e depois tornou-se gradualmente turva. Decorridos 15 minutos, concentrou-se a mistura de reacção até à secura sob pressão reduzida, período esse em que se deu a precipitação do sal a partir da solução com o aspecto de um sólido amarelo. Diluiu-se o resíduo com metanol (~75 - 100 mL), submeteu-se a suspensão a ultra-sons durante 5 minutos e depois aqueceu-se suavemente com uma bomba de calor durante mais 5 minutos. Adicionou-se uma barra de agitação e agitou-se a suspensão de um dia para o outro. Recolheu-se o precipitado por filtração sob uma pressão hipobárica, lavou-se com metanol e secou-se sob pressão reduzida para se obter 2,41 g (90%) do sal HCL de **A228** com o aspecto de um sólido amarelo. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 1,87 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 min; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O, 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA) e LC/MS M+1 = 380,25. P.f. = 295°C.

Mono-hidrato de A228

Colocou-se em suspensão **A228** (200 mg) em metanol (5 mL) e aqueceu-se num banho mantido a 70°C, durante o qual a solução ficou homogénea. Diluiu-se a mistura de reacção com

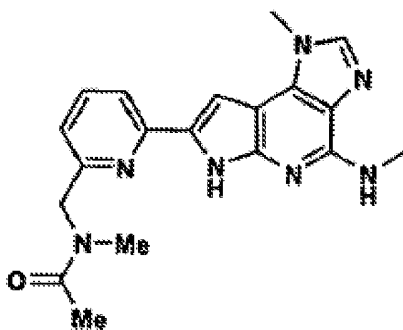
água (30 mL) e aqueceu-se a 120°C durante 2,5 horas. Deixou-se arrefecer a mistura até à temperatura ambiente e filtrou-se. Deixou-se o produto secar ao ar para se obter 150 mg (72%) de mono-hidrato de **A228**. P.f. ~105°C-140°C desidra.), 259°C-262°C (dec.).

Sal do ácido metano-sulfónico **A228**

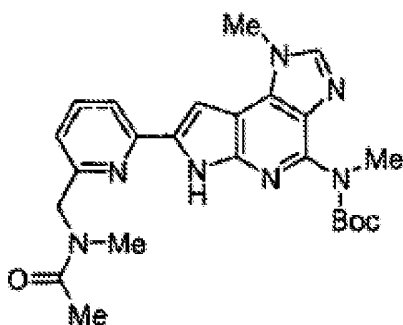
A uma balão de fundo redondo, com 3 entradas e com 2000 mL, equipado com um agitador mecânico, sob uma atmosfera de azoto, que continha **A228.5** (45,5 g, 0,0938 mol), adicionou-se DCM (450 mL). Aqueceu-se a mistura até 40°C, sob uma atmosfera de azoto, para se obter uma solução límpida. Adicionou-se, gota a gota, ácido metano-sulfónico (42g, 0,437), com o auxílio de um funil de adição, ao longo de um período de 20 minutos, a esta temperatura. Depois agitou-se a mistura durante mais 45 minutos, adicionou-se MTBE (300 mL), arrefeceu-se a massa até à temperatura ambiente e depois a 4°C, e agitou-se a esta temperatura durante 30 minutos. Filtrou-se a massa, recolheu-se o sólido e lavou-se com DCM/MTBE a 1/1 (2 x 100 mL). Secou-se o sólido sob uma pressão hipobárica a 45°C durante 12 horas para se obter o sal do ácido metano-sulfónico de **A228** com o aspecto de um sólido amarelo (67,3 g de produto com um pureza de 99,7%, conforme determinado por HPLC). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,16 (s 1r, 1H), 8,53 (t, J=6,05 Hz, 1H), 8,48 (s 1r, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,19 (d, J=7,4 Hz, 1H), 4,51 (d, J=5,75 Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,43 (s, 12H), LRMS (M+H)⁺: 380,33.

Exemplo A246

N-[[6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-N-metil-acetamida

**A246**

A246.1: metil-(1-metil-7-(6-((N-metilacetamido)-metil)-piridin-2-il)-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridina-4-il)-carbamato de terc-butilo

**A246.1**

A uma solução de **A214** (0,780 g, 1,74 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (40 mL) à temperatura ambiente adicionou-se hidreto de sódio (0,277 g, 6,94 mmol, 60% em óleo mineral). Agitou-se a suspensão resultante durante 15 minutos. Adicionou-se iodometano (0,12 mL, 1,91 mmol) e agitou-se a mistura de reacção durante 20 minutos. Deu-se a reacção por completa por análise HPLC, extinguiu-se com uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio e removeu-se o

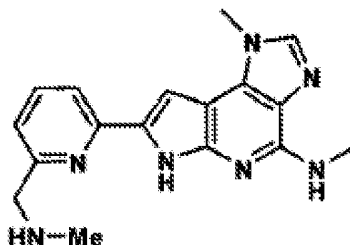
solvente sob pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com diclorometano, lavou-se com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão reduzida e depois purificou-se por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura a 5% de metanol em diclorometano, para se obter 0,685 (85%) de **A246.1** com o aspecto de um sólido amarelo pálido. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 2,30 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1= 464,34.

A246.2: N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-N-metil-acetamida

Preparou-se uma solução de **A246.1** (0,153 g, 0,330 mmol) em ácido trifluoroacético (5 mL) à temperatura ambiente e agitou-se durante 10 minutos. Removeu-se o ácido trifluoroacético sob pressão reduzida, diluiu-se o resíduo com diclorometano, lavou-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão reduzida para se obter 0,119 g (99%) de **A246** com o aspecto de um sólido amarelo. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 1,93 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1 = 364,38.

Exemplo A247

1,6-Di-hidro-N,1-dimetil-7-[6-[(metilamino)-metil]-2-piridinil]-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

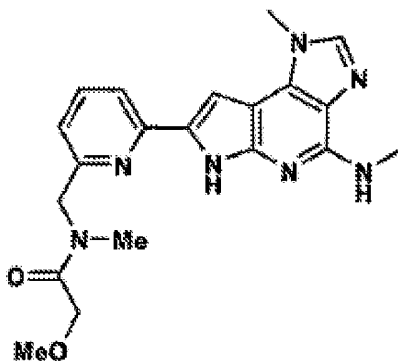


A247

Preparou-se uma mistura **A246.1** (0,532 g, 1,15 mmol), etanol absoluto (10 mL) e ácido clorídrico concentrado (10 mL) e agitou-se a 80°C de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura de reacção até à secura e secou-se sob pressão reduzida para se obter um rendimento quantitativo do sal tricloridrato de **A247** com o aspecto de um sólido castanho claro. Diluiu-se o sal com diclorometano, neutralizou-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão reduzida para se obter 0,328 g (89%) de **A247** com o aspecto de um sólido amarelo claro. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 1,81 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1 = 322,34. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ p.p.m. 2,00 (s 1r, 1H) 2,55 (s, 3H) 3,19 (d, J=4,95 Hz, 3H) 3,87 (s, 2H) 4,04 (s, 3H) 5,51 (d, J=4,95 Hz, 1H) 7,00 (s, 1H) 7,01 (d, J=7,70 Hz, 1H) 7,49 - 7,53 (m, 1H) 7,55 - 7,62 (m, 2H) 9,93 (s, 1H).

Exemplo A248

**N-[[6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-
pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-metoxi-N-
metil-acetamida**

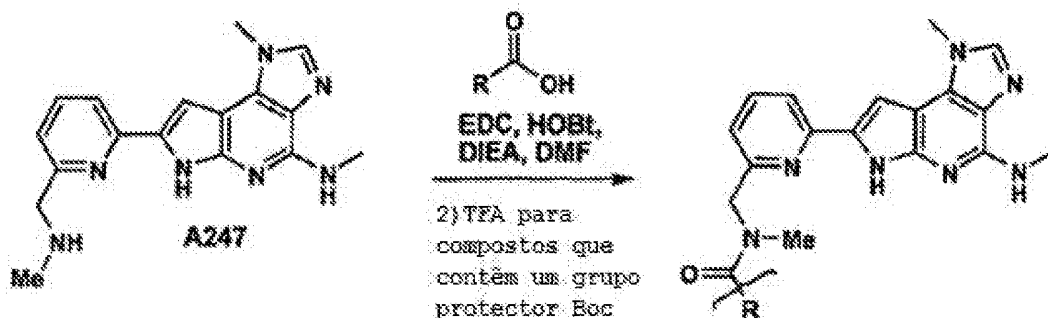


A248

A uma mistura de **A247** (0,032 g, 99,6 μ mol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,029 g, 0,149 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (0,020 g, 0,149 mmol) e diisopropiletilamina (0,104 mL, 0,598 mmol) em dimetil-formamida anidra (2 mL) adicionou-se ácido metoxiacético (0,012 mL, 0,149 mmol). Aqueceu-se a mistura de reacção homogénea a 75°C durante 15 minutos. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, diluiu-se o resíduo com diclorometano, lavou-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão reduzida e depois purificou-se por HPLC preparativa para se obter 0,023 g (59%) de A248 com o aspecto de um sólido cor-de-laranja claro. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 1,94 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1= 394,43.

Exemplos A249 a A262

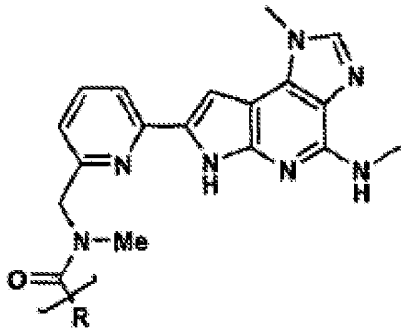
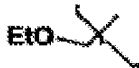
Os exemplos A249 a A262 foram preparados por uma síntese paralela, de acordo com o esquema a seguir apresentado.

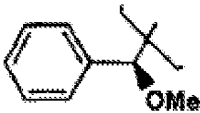
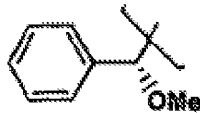


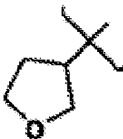
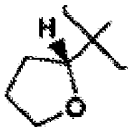
A uma cavidade individual num reactor Bohdan XT®, adicionou-se 150 uL de uma solução 0,25 M do ácido carboxílico em dimetilformamida (DMF) (0,038 mmol; 1,25 eq), 37,5 uL de uma solução 1 M de 1-hidroxibenzotriazol em DMF (0,038 mmol, 1,25 equiv.) e 150 uL de uma solução 0,25 M de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (0,038 mmol; 1,25 eq.) ou de um reagente de isocianato ou sulfonilcloreto com piridina, numa proporção molar semelhante relativamente ao ácido carboxílico. Agitou-se o reactor durante 10 minutos com o auxílio de um agitador orbital. Depois adicionou-se a cada cavidade do reactor 150 uL de uma solução 0,2 M de amina em DMF (0,03 mmol; 1 eq.) e diisopropiletilamina (0,150; 5 eq.) e agitou-se o reactor durante 16 horas a 65°C. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga, removeu-se o grupo BOC por meio da adição de 600 uL de uma solução a 30% em volume de ácido trifluoroacético (TFA) em diclorometano (DCM) a cada reactor (que continha um grupo BOC) e agitou-se o reactor durante 2 horas. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga e dissolveu-se em 600 uL de DMF e 600 uL de metanol (MeOH). Transferiu-se todo o conteúdo de cada

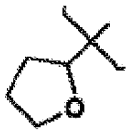
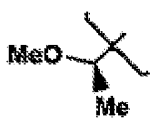
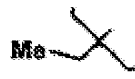
reactor para uma placa STR e purificou-se por HPLC-MS preparativa convencional (H₂O/MeOH/0,1% de TFA, gradiente de 35%-90% de MeOH ao longo de 15 minutos, 20 x 100mm, 5 µm, coluna 'YMC ODS-A'), utilizando fraccionamento directo de massa. Reconstituiu-se a amostra purificada em MeOH:DCE a 1:1, transferiu-se para um microtubo de plástico de 2,5 mL com peso aferido, secou-se por evaporação centrífuga e pesou-se. Analisou-se o produto final por HPLC-MS (H₂O/MeOH/0,1% de TFA). Os compostos foram isolados sob a forma de sais de trifluoroacetato. Os exemplos preparados por meio deste método estão descritos no quadro **A9**.

Quadro A9

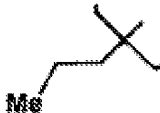
				
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A24 9		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-etoxi-N-metil-acetamida	2,13	409,35

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A25 0		(α S)-N-[[6-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-2- piridinil]-metil]- α - metoxi-N- metilbenzenoacetamida	2,48	470,32
A25 1		(α R)-N-[[6-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-2- piridinil]-metil]- α - metoxi-N- metilbenzenoacetamida	2,48	470,32
A25 2		N-[[6-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)- imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il]-2- piridinil]-metil]-1- hidroxi-N-metil- ciclopropanocarboxami- da	2,08	406,31

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A25 3		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-hidroxi-N,2-dimetil-propanamida	2,07	408,32
A25 4		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-tetrahidro-N-metil-3-furanocarboxamida	2,04	420,31
A25 5		(R)N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-tetrahidro-N-metil-2-furanocarboxamida	2,15	420,31

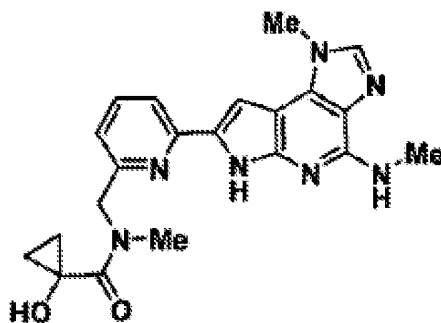
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A25 6		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil] tetrahydro-N-metil-2-furanocarboxamida	2,15	420,31
A25 7		(2R)-N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-metoxi-N-metilpropanamida	2,07	408,31
A25 8		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-N-metil-propanamida	2,15	378,32

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A25 9		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-N-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinacarboxamida	2,59	495,21
A26 0		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-3-metoxi-N-metil-propanamida	2,09	408,31
A26 1		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-N-metil-pentanamida	2,58	406,36

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A26 2		N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b)-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-N-metil-butanamida	2,36	392,38

Preparação alternativa do exemplo A252

N-[[6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-1-hidroxi-N-metilciclopropanocarboxamida



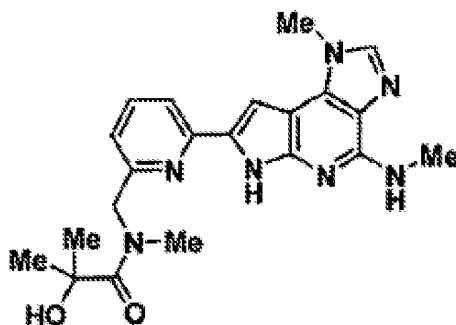
A252

A uma mistura de **A247** (0,025 g, 76,6 μ mol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,016 g, 0,115 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (0,022 g, 0,115 mmol) e diisopropiletilamina (0,040 mL, 0,230 mmol) em dimetilformamida anidra (3 mL) adicionou-se ácido 1-hidroxi-1-ciclopropilcarboxílico (0,012 mL, 0,115 mmol). Aqueceu-se a mistura de reacção homogénea a 85°C durante 15 minutos. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, diluiu-se o resíduo com diclorometano, lavou-se com uma

solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão e purificou-se por HPLC preparativa para se obter 0,016 g (52%) de **A252** com o aspecto de um sólido amarelo. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 1,97 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1= 406,38.

Preparação alternativa de A253

N-[[6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-hidroxi-N,2-dimetil-propanamida



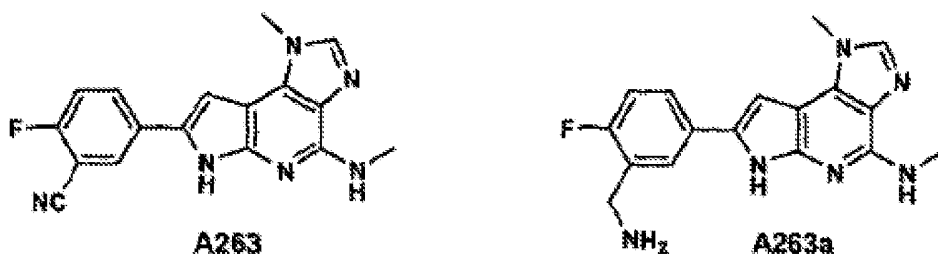
A253

A uma mistura de **A247** (0,025 g, 76,6 µmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,016 g, 0,115 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (0,022 g, 0,115 mmol) e diisopropiletilamina (0,040 mL, 0,230 mmol) em dimetilformamida anidra (3 mL) adicionou-se ácido 1-hidroxi-1-ciclopropilcarboxílico (0,012 mL, 0,115 mmol). Aqueceu-se a mistura de reacção homogênea a 85°C durante 15 minutos. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, diluiu-se o resíduo com diclorometano, lavou-se com uma solução aquosa

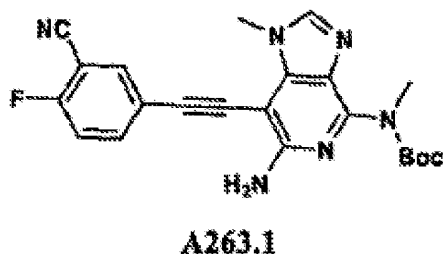
saturada de bicarbonato de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão e purificou-se por HPLC preparativa para se obter 0,013 g (42%) de **A253** com o aspecto de um sólido amarelo. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 1,97 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M+1= 408,38.

Exemplo A263 e Exemplo A263a

5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)imidazo[4,5-d]-
pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-flúor-benzonitrilo e 7-[3-
(aminometil)-4-fluorofenil]-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-
imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

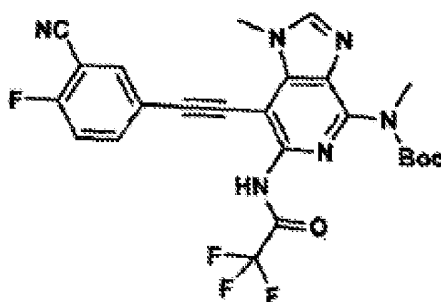


A263.1: 6-amino-7-(2-(3-ciano-4-fluorofenil)-etnil)-1-
metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de
terc-butilo



O composto A263,1 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o exemplo **2.3**, utilizando **A1.12** e 3-etinil-4-fluorobenzonitrilo. HPLC: 82%, tempo de retenção: 3,236 minutos (condição A). LC/MS (M+H)⁺ = 421,4.

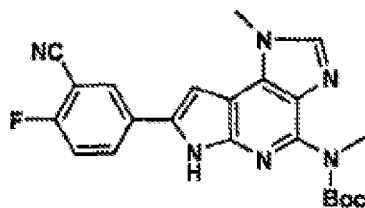
A263.2: 7-((3-Ciano-4-fluorofenil)-etinil)-1-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



A263.2

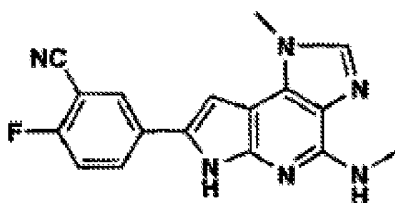
A uma solução de **A263.1** (60 mg, 0,14 mmol) e trietilamina (65 mg, 0,65 mmol) em THF (2 mL) adicionou-se, gota a gota, anidrido trifluoroacético (107 mg, 0,51 mmol) à temperatura ambiente e agitou-se durante 20 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção e purificou-se numa coluna de gel de sílica, com hexano/EtOAc (2/3, Isco), para se obter **A263.2** (51,5 mg, 70%). HPLC: 82%, tempo de retenção: 3,506 minutos (condição A). LC/MS (M+H)⁺ = 517.

A263.3: 7-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo

**A263.3**

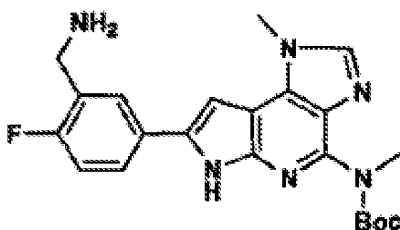
Preparou-se uma solução de **A263.2** (10 mg, 0,019 mmol), K_2CO_3 (2,68 mg, 0,019 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)-paládio(0) (1,4 mg, 0,0012 mmol) em dimetilacetamida (0,5 mL) e aqueceu-se a 90°C durante 16 horas. Concentrou-se a mistura de reacção e purificou-se por HPLC preparativa (condição G) para se obter **A263.3** (5,7 mg, 70%). HPLC: 99%, tempo de retenção: 3,220 minutos (condição A). LC/MS $(M+H)^+$ = 421,4.

A263.4: 5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-flúor-benzonitrilo

**A263**

O composto do exemplo A263 foi preparado de um modo idêntico ao descrito no passo **A2.4**. HPLC: 90%, tempo de retenção: 2,407 minutos (condição A). LC/MS $(M+H)^+$ = 321,3. (400 MHz, DMSO- d_6) δ p.p.m. 8,34 (1H, dd, $J=5,85, 2,29$ Hz), 8,12 - 8,24 (1H, m), 7,48 - 7,66 (2H, m), 7,35 (1H, s), 4,04 (3H, s), 2,99 (3H, s).

A263.5: 7-(3-aminometil-4-fluorofenil)-1-metil-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



A263.5

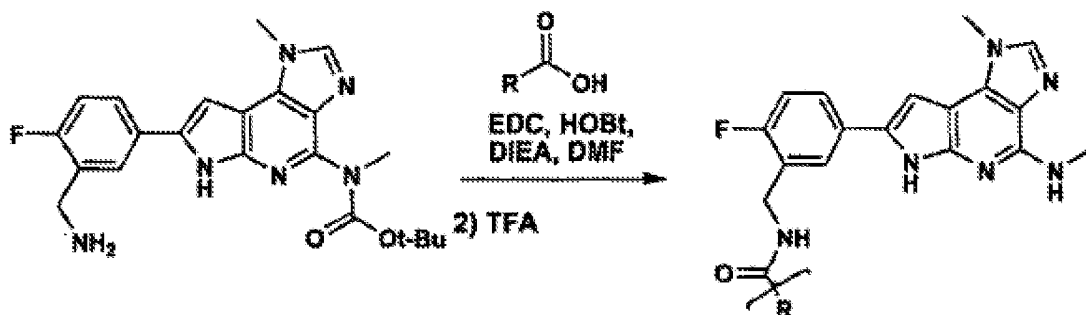
Enxaguou-se níquel de Raney (500 mg) com etanol e adicionou-se **A263.3** (890 mg, 2,12 mol) em etanol (25 mL). Saturou-se a mistura de reacção com NH_3 gasoso e depois agitou-se em ambiente de hidrogénio à temperatura ambiente durante 12 horas. Filtrou-se e concentrou-se para se obter o produto **A263.5** (857 mg, 96%). HPLC: 98%, tempo de retenção: 2,108 minutos (condição A). LC/MS $(\text{M}+\text{M})^+ = 425,4$.

A263.6: 7-[3-(aminometil)-4-fluorofenil]-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

O composto **A263a** foi preparado de um modo idêntico ao método do exemplo **A3**. HPLC: 93%, tempo de retenção: 1,483 minutos (condição A). LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 325,3$, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ p.p.m. 7,96 (1H, s), 7,75 - 7,82 (1H, m), 7,41 - 7,58 (1H, m), 7,21 (1H, t, $J=9,41$ Hz), 7,02 (1H, s), 4,16 (2H, s), 4,03 (3H, s), 3,12 (3H, s).

Exemplos A264 a A292

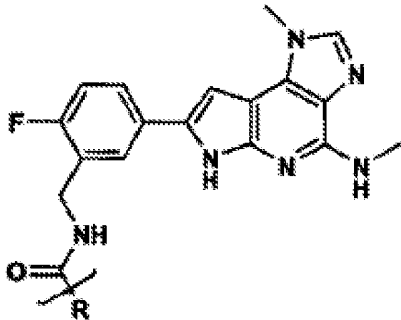
Os exemplos A264 a A292 foram preparados por uma síntese paralela, de acordo com o esquema a seguir apresentado.

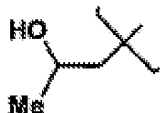


A uma cavidade individual num reactor Bohdan XT®, adicionou-se 150 uL de uma solução 0,25 M do ácido carboxílico em dimetilformamida (DMF) (0,038 mmol; 1,25 eq), 37,5 uL de uma solução 1 M de 1-hidroxibenzotriazol em DMF (0,038 mmol, 1,25 equiv.) e 150 uL de uma solução 0,25 M de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (0,038 mmol; 1,25 eq.) ou de um reagente de isocianato ou sulfonilcloreto com piridina, numa proporção molar semelhante relativamente ao ácido carboxílico. Agitou-se o reactor durante 10 minutos com o auxílio de um agitador orbital. Depois adicionou-se a cada cavidade do reactor 150 uL de uma solução 0,2 M de amina em DMF (0,03 mmol; 1 eq.) e diisopropiletilamina (0,150; 5 eq.) e agitou-se o reactor durante 16 horas a 65°C. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga, removeu-se o grupo BOC por meio da adição de 600 uL de uma solução a 30% em volume de ácido trifluoroacético (TFA) em diclorometano (DCM) a cada reactor (que continha um grupo BOC) e agitou-se o reactor durante 2 horas. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga e dissolveu-se em 600 uL de DMF e 600 uL de metanol (MeOH). Transferiu-se todo o conteúdo de cada reactor para uma placa STR e purificou-se por HPLC-MS preparativa convencional (H₂O/MeOH/0,1% de TFA, gradiente de 35%-90% de MeOH ao longo de 15 minutos, 20 x 100mm, 5

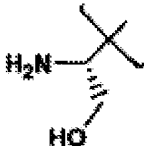
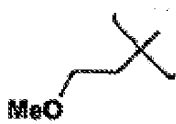
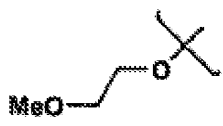
µm, coluna 'YMC ODS-A'), utilizando fracionamento directo de massa. Reconstituiu-se a amostra purificada em MeOH:DCE a 1:1, transferiu-se para um microtubo de plástico de 2,5 mL com peso aferido, secou-se por evaporação centrífuga e pesou-se. Analisou-se o produto final por HPLC-MS (H₂O/MeOH/0,1% de TFA). Os compostos foram isolados sob a forma de sais de trifluoroacetato. Os exemplos preparados por meio deste método estão descritos no quadro **A10**.

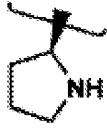
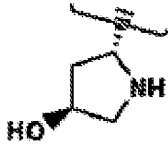
Quadro A10

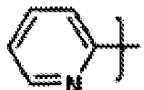
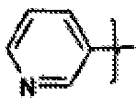
				
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A264		N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-2-hidroxi-acetamida	2,14	383,31

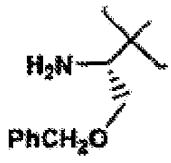
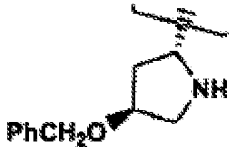
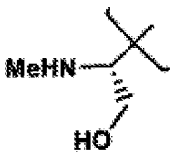
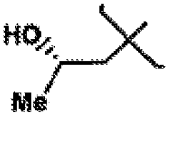
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A265		(2S)-N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-2-pirrolidinacarboxamida	2,01	422,33
A266		N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-2-hidroxi-2-metil-propanamida	2,33	411,31
A267		N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-3-hidroxi-butanamida	2,25	411,32
A268		N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-2-metoxi-acetamida	2,33	397,34

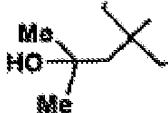
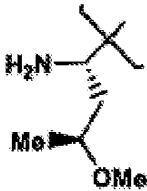
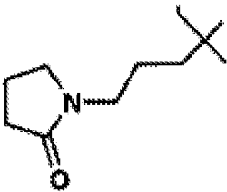
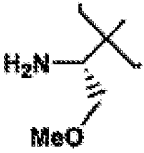
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A269		2-ciano-N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-acetamida	2,20	392,31
A270	CH ₃ -	N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-acetamida	2,25	367,32
A271		N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-1-hidroxi-ciclopropanocarboxamida	2,29	409,31
A272		1-ciano-N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-ciclopropanocarboxamida	2,46	418,31

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A273		(2S)-2-amino-N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-3-hidroxiopropanamida	1,91	412,31
A274		N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-3-metoxi-propanamida	2,31	411,31
A275	CH ₃ CH ₂ -	N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-propanamida	2,38	381,32
A276		N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-2-(2-metoxietoxi)-acetamida	2,43	441,31

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A277		(2R)-N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]2-pirrolidinacarboxamida	2,02	422,32
A278	CF ₃ CH ₂ -	N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-3,3,3-trifluoropropanamida	2,53	435,26
A279		(2S,4R)-N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-4-hidroxi-2-pirrolidinacarboxamida	1,96	438,31
A280		N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-ciclopropanocarboxamida	2,46	393,34

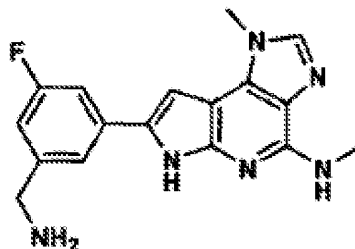
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A281		N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-4-piridinacarboxamida	2,17	430,29
A282		N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-2-piridinacarboxamida	2,95	430,30
A283		N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-2,2-dimetilpropanamida	2,72	409,35
A284		N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-3-piridinacarboxamida	2,21	430,29

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A285		(2S)-2-amino-N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-3-(fenilmetoxi)-propanamida	2,45	502,33
A286		(2S,4R)-N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-4-(fenilmetoxi)-2-pirrolidinacarboxamida	2,47	528,33
A287		(2S)-N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-3-hidroxi-2-(metilamino)-propanamida	1,93	426,33
A288		(3S)-N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-3-hidroxibutanamida	2,26	411,32

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A289		N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-3-hidroxi-3-metil-butanamida	2,42	425,31
A290		(2S,3R)-2-amino-N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-3-metoxibutanamida	2,09	440,31
A291		N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-2-oxo-1-pirrolidinabutanamida	2,37	478,30
A292		(2S)-2-amino-N-[[5-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-fluorofenil]-metil]-3-metoxipropanamida	2,02	426,31

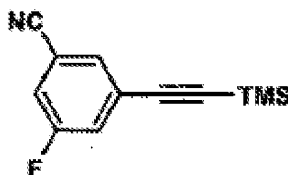
Exemplo A293

7-[3-(aminometil)-5-fluorofenil]-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina



A293

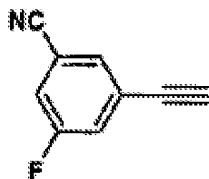
A293.1: 3-flúor-5-((trimetilsilil)-etinil)-benzonitrilo



A293.1

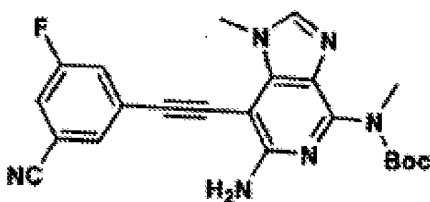
Preparou-se uma solução de 3-bromo-5-fluoro-benzonitrilo (2,5 g, 12,5 mmol), (trimetilsilil)-acetileno (2,86 mL, 20 mmol), bis(acetato)-bis(trifenilfosfino)-paládio(II) (936 mg, 1,25 mol) e trietilamina (35 mL) em tolueno (35 mL), desgaseificou-se fazendo borbulhar azoto através da solução e depois agitou-se a 95°C durante 30 minutos. Filtrou-se e concentrou-se para se obter um produto impuro. Diluiu-se com EtOAc (150 mL). Lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de NaHCO₃ (50 mL) e com salmoura (50 mL) e secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio. Filtrou-se e concentrou-se para se obter o produto **A293.1** (2,4 g, 88%). HPLC: 95%, tempo de retenção: 4,05 minutos (condição A). LC/MS (M+H)⁺ = 218,2.

A293.2: 3-etinil-5-fluorobenzonitrilo

**A293.2:**

Preparou-se uma solução de **A293.1** (2,3 g, 10,7 mol) e KOH (55 mg, 0,98 mmol em 0,55 mL de água) em THF (20 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção para se obter um produto impuro. Diluiu-se com EtOAc (100 mL). Lavou-se a fase orgânica com água (20 mL) e com salmoura (20 mL) e secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio. Filtrou-se e concentrou-se para se obter um produto impuro. Purificou-se por coluna de gel de sílica com hexano/EtOAc (Isco), para se obter **A293.2** (1,35 g, 87%). HPLC: 72%, tempo de retenção: 2,818 minutos (condição A). LC/MS (M+H)⁺ = 146,1.

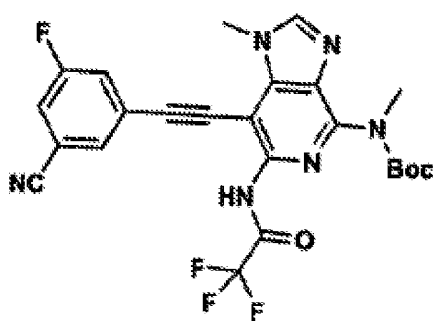
A293.3: 6-amino-7-((3-ciano-5-fluorofenil)-etnil)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



O composto foi preparado de um modo idêntico ao descrito no exemplo **23**, utilizando **A293.2** como acetileno.

HPLC: 82%, tempo de retenção: 3,281 minutos (condição A). LC/MS (M+H)⁺ = 421,3.

A293.4: 7-((3-ciano-5-fluorofenil)-etinil)-1-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo

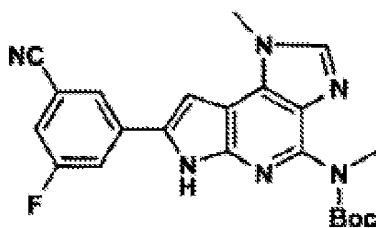


A293.4

O composto **A293.4** foi preparado de um modo idêntico ao descrito no exemplo **A263.2**.

HPLC: 80%, tempo de retenção: 3,486 minutos (condição A). LC/MS $(M+H)^+ = 517,3$.

A293.4: 7-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-metil-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo

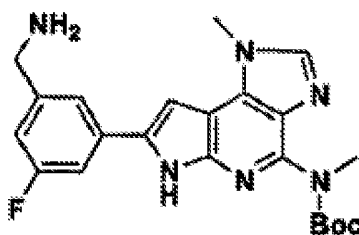


A293.4

O composto **A293.4** foi preparado de um modo idêntico ao procedimento descrito para **A263.3**. HPLC: 99%, tempo de retenção: 3,246 minutos (condição A). LC/MS $(M+H)^+ = 421$. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ p.p.m. 8,34 (1H, s), 8,14 - 8,21

(2H, m), 7,70 – 7,77 (2H, m), 4,10 (3H, s), 3,30 (3H, s), 1,30 (9H, s).

A293.5: 7-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



O composto **A293** foi preparado de um modo idêntico ao descrito para **A3.1**.

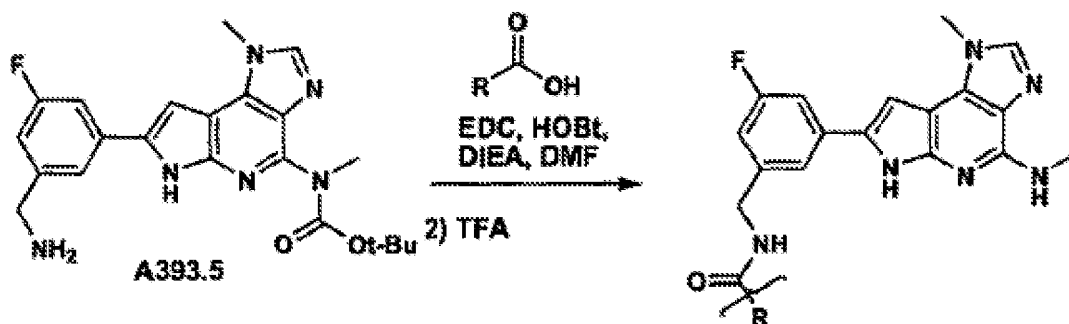
HPLC: 92%, tempo de retenção: 2,098 minutos (condição A). LC/MS $(M+H)^+ = 425,3$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ p.p.m. 8,01 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,45 (1H, d, $J=9,66$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,00 (1H, d, $J=9,66$ Hz), 4,09 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,29 (3H, s), 1,28 (9H, s).

A293.6: 7-[3-(aminometil)-5-fluorofenil]-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

O composto **A293a** foi preparado de um modo idêntico ao descrito no passo **A3.2**. HPLC: > 98%, tempo de retenção: 1,807 minutos (condição B). LC/MS $(M+H)^+ = 325,3$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ p.p.m. 8,01 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,53 (1H, d, $J=10,17$ Hz), 7,16 (1H, s), 7,03 (1H, d, $J=8,65$ Hz), 4,08 – 4,15 (2H, m), 4,04 (3H, s), 3,14 (3H, s).

Exemplos A294 a A313

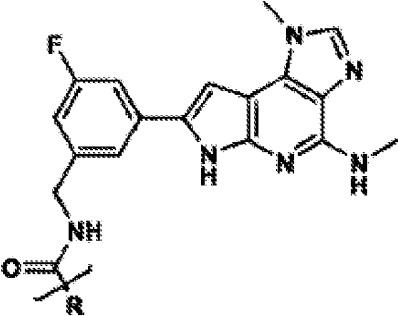
Os exemplos A294 a A313 foram preparados por uma síntese paralela, de acordo com o esquema a seguir apresentado.

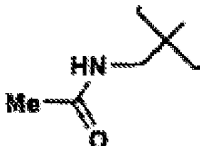


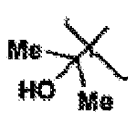
A uma cavidade individual num reactor Bohdan XT®, adicionou-se 150 uL de uma solução 0,25 M do ácido carboxílico em dimetilformamida (DMF) (0,038 mmol; 1,25 eq), 37,5 uL de uma solução 1 M de 1-hidroxibenzotriazol em DMF (0,038 mmol, 1,25 equiv.) e 150 uL de uma solução 0,25 M de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (0,038 mmol; 1,25 eq.) ou de um reagente de isocianato ou sulfonilcloreto com piridina, numa proporção molar semelhante relativamente ao ácido carboxílico. Agitou-se o reactor durante 10 minutos com o auxílio de um agitador orbital. Depois adicionou-se a cada cavidade do reactor 150 uL de uma solução 0,2 M de amina em DMF (0,03 mmol; 1 eq.) e diisopropiletilamina (0,150; 5 eq.) e agitou-se o reactor durante 16 horas a 65°C. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga, removeu-se o grupo BOC por meio da adição de 600 uL de uma solução a 30% em volume de ácido trifluoroacético (TFA) em diclorometano (DCM) a cada reactor (que continha um grupo BOC) e agitou-se o reactor durante 2 horas. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga e dissolveu-se em 600 uL de DMF e 600 uL de metanol (MeOH). Transferiu-se todo o conteúdo de cada

reactor para uma placa STR e purificou-se por HPLC-MS preparativa convencional (H₂O/MeOH/0,1% de TFA, gradiente de 35%-90% de MeOH ao longo de 15 minutos, 20 x 100mm, 5 µm, coluna 'YMC ODS-A'), utilizando fraccionamento directo de massa. Reconstituiu-se a amostra purificada em MeOH:DCE a 1:1, transferiu-se para um microtubo de plástico de 2,5 mL com peso aferido, secou-se por evaporação centrífuga e pesou-se. Analisou-se o produto final por HPLC-MS (H₂O/MeOH/0,1% de TFA). Os compostos foram isolados sob a forma de sais de trifluoroacetato. Os exemplos preparados por meio deste método estão descritos no quadro **A11**.

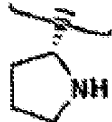
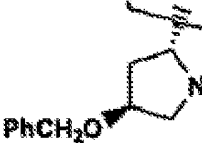
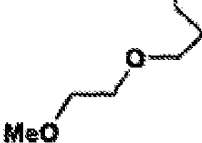
Quadro A11

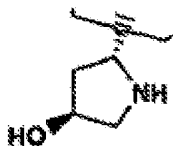
				
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A294		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-ciclopropanocarboxamida	2,48	393,32

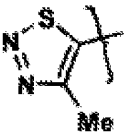
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A295		2-ciano-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-acetamida	2,26	392,31
A296	CH ₃ CH ₂ -	N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-propanamida	2,40	381,31
A297		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-2,2-dimetil-propanamida	2,71	409,32
A298		2-(acetilamino)-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-acetamida	2,11	424,31

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A299		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-2-metoxi-acetamida	234	397, 30-
A300	HOCH ₂ -	N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-2-hidroxi-acetamida	2, 15	383, 30
A301		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-2-hidroxi-2-metil-propanamida	2, 32	411, 30

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A302		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-1-hidroxi-ciclopropanocarboxamida	2,30	409,30
A303		(2S)-1-acetil-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-2-pirrolidinacarboxamida	2,29	464,30
A304	CH ₃ -	N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-acetamida	2,25	367,30

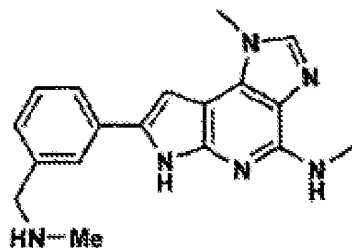
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A305		(2S)-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-2-pirrolidinacarboxamida	2,03	422,31
A306		(2S,4R)-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-4-(fenilmetoxi)-2-pirrolidinacarboxamida	2,50	528,27
A307		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-2-(2-metoxietoxi)-acetamida	2,43	411,31

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A308		(2S,4R)-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-4-hidroxi-2-pirrolidinacarboxamida	1,96	348,30
A309		(2R)-1-acetil-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-2-pirrolidinacarboxamida	2,27	464,31
A310	CF ₃ CH ₂ -	N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-3,3,3-trifluoropropanamida	2,55	435,25

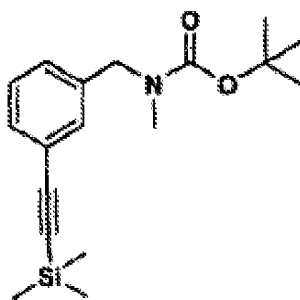
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A311		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-4-metil-1,2,3-tiadiazole-5-carboxamida	2,68	451,21
A312		1-ciano N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil,-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-ciclopropanocarboxamida	2,51	418,24
A313		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-3-morfolinacarboxamida	1,99	438,29

Exemplo A314

Sal cloridrato de 1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-[3-[(metil-amino)-metil]-fenil]-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

**A314**

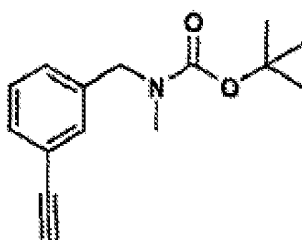
A314.1: éster terc-butílico do ácido metil-(3-trimetil-silaniletinil-benzil)-carbâmico

**A314.1**

Adicionou-se, gota a gota, TMS-acetileno (2,2 mL, 15,0 mmol) a 3-bromobenzil-(metil)-carbamato de terc-butilo (3,0 g, 10 mmol), comercialmente disponível, CuI (100 mg, 0,5 mmol) e diclorobistrifenilfosfina de paládio (210 mg, 0,3 mmol) em trietilamina (30 mL) à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura de reacção até 70°C durante 12 horas, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Triturou-se o resíduo com éter dietílico (30 mL), filtrou-se, evaporou-se o filtrado sob uma pressão

hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna (5% de acetato de etilo em hexano) para se obter **A314.1** (3,2 g, 100%) com o aspecto de um óleo castanho. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 2,34 minutos, $M+Na^+ = 340,34$.

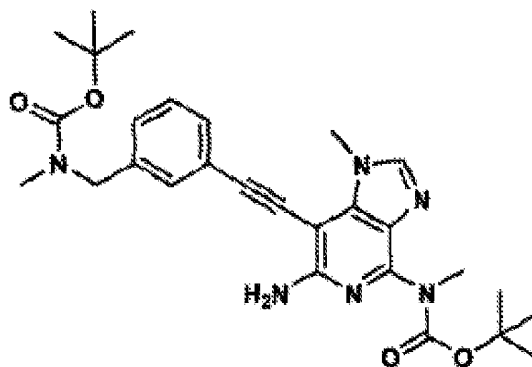
A314.2: éster terc-butílico do ácido (3-etinil-benzil)-metil-carbâmico



A314.2

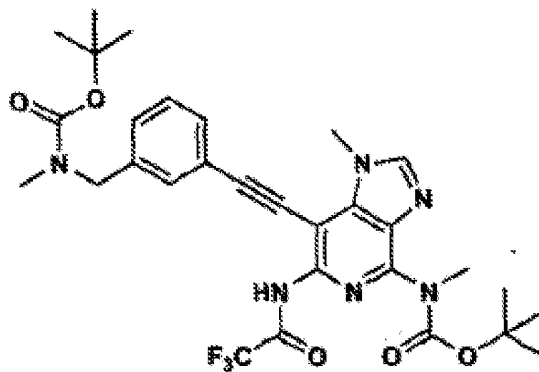
Adicionou-se numa só porção uma solução de hidróxido de potássio (1 grânulo dissolvido em 1 mL de água) a **A314.1** (3,2 g) em metanol anidro (50 mL). Depois de se agitar à temperatura ambiente durante 2 horas, extinguiu-se a mistura de reacção por meio da adição de água (25 mL) e extraiu-se a mistura com hexano (3 x 100 mL). Secou-se os materiais orgânicos combinados ($MgSO_4$), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna (5% de acetato de etilo em hexano) para se obter **A314.2** com o aspecto de um óleo (2,54 g, 100%). HPLC 'YMC S5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de ret. = 1,41 minutos, $M+H^+ = 210,24$.

A314.3: éster terc-butílico do ácido (6-amino-7-{3-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-feniletinil}-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il)-metil-carbâmico

**A314.3**

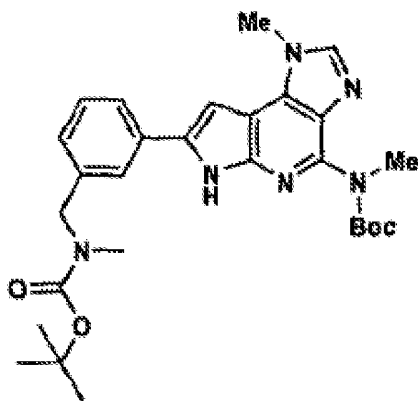
Adicionou-se individualmente **A1.12** (1,5 g, 3,72 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (174 mg, 0,25 mmol), **A314.2** (1,14 g, 4,65 mmol) e trietilamina (12 mL) a N,N-dimetilformamida (6 mL) e fez-se borbulhar azoto através da mistura resultante durante 5 minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção a 90°C durante 12 horas, sob uma atmosfera de azoto, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se o solvente sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente acetato de etilo:hexano a 1:1, para se obter 1,45 g (75%) de **A314.3**. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,98 minutos. $M+H^+ = 521,46$.

A314.4: éster terc-butílico do ácido [7-{3-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-feniletinil}-1-metil-6-(2,2,2-trifluór-acetilamino)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il]-metil-carbâmico

**A314.4**

Adicionou-se, gota a gota, anidrido trifluoroacético (0,77 mL, 5,54 mmol), ao longo de 5 minutos, a uma solução arrefecida (0°C) de **A314.3** (1,44 g, 2,77 mmol) e trietilamina (1,16 mL, 8,31 mmol) em THF (40 mL), sob uma atmosfera de azoto. Decorridos 10 minutos, removeu-se o banho de arrefecimento, manteve-se a mistura de reacção sob agitação à temperatura ambiente durante 1 hora e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Retomou-se o resíduo em diclorometano (50 mL) e lavou-se com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (25 mL). Separou-se a camada orgânica, secou-se (MgSO₄) e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o produto impuro **A314.4**, o qual foi utilizado imediatamente sem mais purificação (1,76 g). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 2,08 minutos, M+H⁺ = 617,39.

A314.5: 1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-[3-[(N-metil-terc-butiloxicarbonilamino)-metil]-fenil]-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridina-4-terc-butiloxicarbonilamina

**A314.5**

Adicionou-se, de uma só vez, carbonato de potássio (400 mg, 2,86 mmol) e diclorobistrifenilfosfina (210 mg, 0,3 mol) a uma solução de **A314.4** (1,76 g, 2,86 mmol) em dimetilacetamida (30 mL), à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura de reacção até 120°C durante 48 horas e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica.

Repartiu-se o resíduo entre água (30 mL) e acetato de etilo (50 mL). Secou-se a camada orgânica separada (MgSO₄), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna, utilizando acetato de etilo:hexano a 2:1, para se obter **A314.5** (1,3 g, 95%). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,99 minutos, M+H⁺ = 521,42.

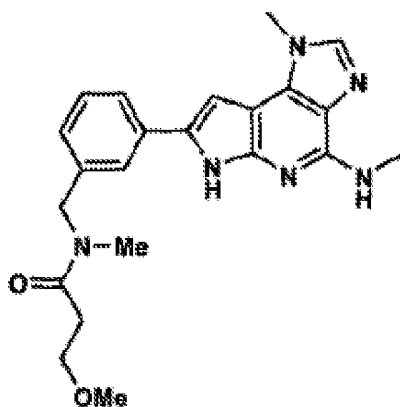
A314.6: 1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-[3-[(metilamino)-metil]-fenil]-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

Preparou-se uma suspensão de **A314.5** (1,3 g, 2,5 mol) em HCl 4 N em dioxano (30 mL) e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Evaporou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica e triturou-se o resíduo com éter dietílico para se obter **A314** (568 mg, 58%). HPLC

'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,10 minutos, $M+H^+ = 321,34$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,13 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

Exemplo A315

N-[[3-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-fenil]-metil]-3-metoxi-N-metil-propanamida



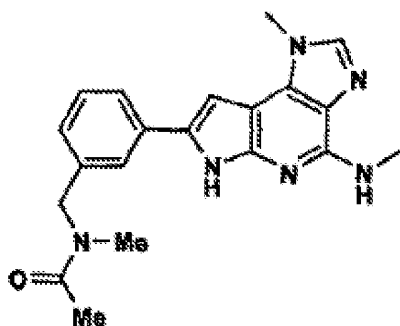
A315

Adicionou-se, numa só porção, EDC (135 mg, 1,07 mmol) a uma mistura de ácido 3-metoxipropiônico (42 mg, 0,41 mmol), HOBt (73 mg, 0,91 mmol) e DIPEA (0,5 mL) em DMF anidra (2 mL), deixou-se a mistura resultante sob agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos e depois adicionou-se **A314** (100 mg, 0,25 mmol). Aqueceu-se a mistura até 70°C durante 48 horas num recipiente com uma rolha de enroscar, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo (5 mL) e água (2 mL). Extraíu-se a camada aquosa separada com acetato de etilo (3 x 10 mL), secou-se os materiais orgânicos combinados

(MgSO₄), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna (5% de MeOH em EtOAc) para se obter **A315** (62 mg). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,51 minutos, M+H⁺ = 407,41.

Exemplo A316

N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-fenil]-metil]-N-metil-acetamida

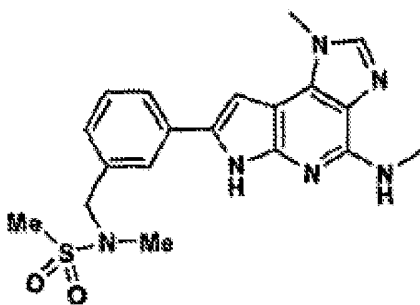


A316

O exemplo **A316** foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o **A315**. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,45 minutos, M+H⁺ = 363,42.

Exemplo A317

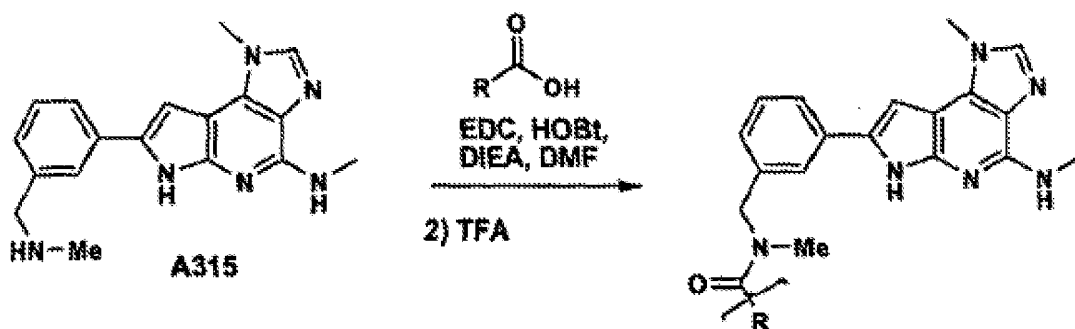
N-[[3-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-fenil]-metil]-N-metil-metano-sulfonamida

**A317**

Adicionou-se, de uma só vez, cloreto de metano-sulfonilo (20 mg, 0,26 mmol) a **A314** (192 mg, 0,23 mmol) e trietilamina (60 mg, 0,59 mmol) em THF (2 mL). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 30 minutos. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia preparativa de fase inversa para se obter **A317**. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,50 minutos, $M+H^+ = 399,40$.

Exemplos A318 a A331

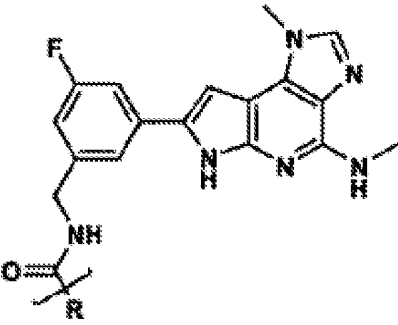
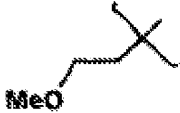
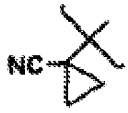
Os exemplos A318 a A331 foram preparados por uma síntese paralela, de acordo com o esquema a seguir apresentado.



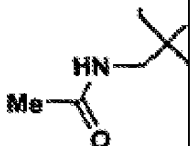
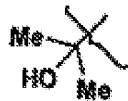
A uma cavidade individual num reactor Bohdan XT®, adicionou-se 150 uL de uma solução 0,25 M do ácido

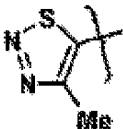
carboxílico em dimetilformamida (DMF) (0,038 mmol; 1,25 eq), 37,5 uL de uma solução 1 M de 1-hidroxibenzotriazol em DMF (0,038 mmol, 1,25 equiv.) e 150 uL de uma solução 0,25 M de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (0,038 mmol; 1,25 eq.) ou de um reagente de isocianato ou sulfonilcloreto com piridina, numa proporção molar semelhante relativamente ao ácido carboxílico. Agitou-se o reactor durante 10 minutos com o auxílio de um agitador orbital. Depois adicionou-se a cada cavidade do reactor 150 uL de uma solução 0,2 M de amina em DMF (0,03 mmol; 1 eq.) e diisopropiletilamina (0,150; 5 eq.) e agitou-se o reactor durante 16 horas a 65°C. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga, removeu-se o grupo BOC por meio da adição de 600 uL de uma solução a 30% em volume de ácido trifluoroacético (TFA) em diclorometano (DCM) a cada reactor (que continha um grupo BOC) e agitou-se o reactor durante 2 horas. Secou-se o reactor por evaporação centrífuga e dissolveu-se em 600 uL de DMF e 600 uL de metanol (MeOH). Transferiu-se todo o conteúdo de cada reactor para uma placa STR e purificou-se por HPLC-MS preparativa convencional (H₂O/MeOH/0,1% de TFA, gradiente de 35%-90% de MeOH ao longo de 15 minutos, 20 x 100mm, 5 µm, coluna 'YMC ODS-A'), utilizando fraccionamento directo de massa. Reconstituiu-se a amostra purificada em MeOH:DCE a 1:1, transferiu-se para um microtubo de plástico de 2,5 mL com peso aferido, secou-se por evaporação centrífuga e pesou-se. Analisou-se o produto final por HPLC-MS (H₂O/MeOH/0,1% de TFA). Os compostos foram isolados sob a forma de sais de trifluoroacetato. Os exemplos preparados por meio deste método estão descritos no quadro **A12**.

Quadro A12

				
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A318		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil-2-(2-metoxietoxi)-N-metil-acetamida	2,34	437,33
A319		1-ciano-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-N-metil-ciclopropanocarboxamida	2,49	414,34

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A320		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-2-metoxi-N-metil-acetamida	2,29	393,35
A321		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-N,2,2-trimetil-propanamida	2,86	405,38
A322	CH ₃ CH ₂ -	N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-N-metil-propanamida	2,49	377,34
A323		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-N-metil-ciclopropanocarboxamida	2,55	389,38

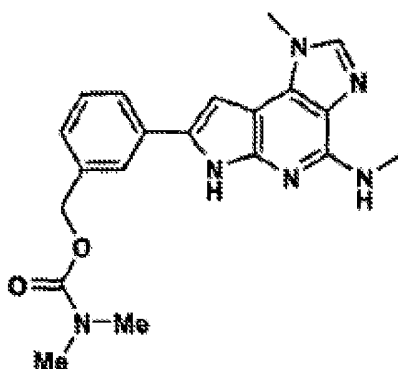
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A324		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-1-hidroxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida	2,44	405,35
A325		2-(acetilamino)-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-N-metil-acetamida	2,17	420,31
A326		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-2-hidroxi-N,2-dimetil-propanamida	2,42	407,38

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A327	CF ₃ CH ₂ -	N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-3,3,3-trifluoro-N-metilpropanamida	2,56	431,29
A328		(2R)-1-acetil-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-N-metil-2-pirrolidinacarboxamida	2,36	460,32
A329		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-N,4-dimetil-1,2,3-tiadiazole-5-carboxamida	2,53	447,31

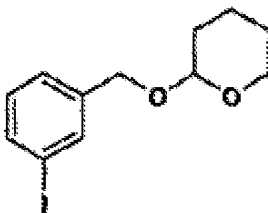
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A330		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-2-hidroxi-N-metil-acetamida	2,15	379,35
A331		(2S)-1-acetil-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-fenil]-metil]-N-metil-2-pirrolidinacarboxamida	2,36	460,32

Exemplo A332

4-Isopropilpiperazina-1-carboxilato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo

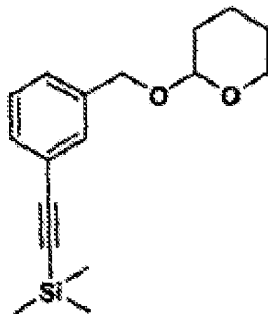
**A332**

A332.1: 2-(3-Iodo-benziloxi)-tetra-hidro-pirano

**A332.1**

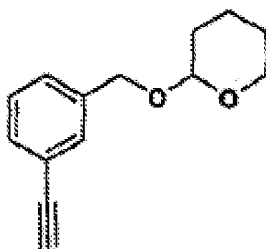
Adicionou-se, numa só porção, ácido para-tolueno-sulfônico (100 mg, cat.) a uma solução arrefecida (0°C) de álcool 3-iodobenzílico (4,71 g, 0,02 mol) e di-hidropirano (1,86 g, 0,022 mol) em diclorometano (50 mL), sob uma atmosfera de azoto. Removeu-se o banho de arrefecimento e deixou-se aquecer a mistura de reação até à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se então éter dietílico (100 mL) e depois uma solução saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (100 mL). Separou-se a camada orgânica, secou-se (MgSO₄) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o produto impuro **A332.1** (6,59 g), o qual foi utilizado imediatamente sem mais purificação. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 2,16 minutos, não foi observado M+H⁺.

A332.2: Trimetil-[3-(tetra-hidro-pirano-2-iloximetil)-feniletinil]-silano

**A332.2**

Adicionou-se, gota a gota, TMS-acetileno (3,2 mL, 22,6 mmol) a **A332.1** (6,59 g, 20,6 mmol), CuI (200 mg, 1,0 mmol) e diclorobistrifenilfosfina de paládio (1 g, 1,3 mmol) em trietilamina (5,5 mL) e DMF anidra (50 mL), à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente de um dia para o outro e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Adicionou-se éter dietílico (50 mL) ao resíduo e filtrou-se a massa. Evaporou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica para se obter o produto impuro **A332.2** (8,2 g), o qual foi utilizado imediatamente sem mais purificação. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 2,38 minutos, não foi observado $M+H^+$.

A332.3: 2-(3-etinil-benziloxi)-tetra-hidro-pirano

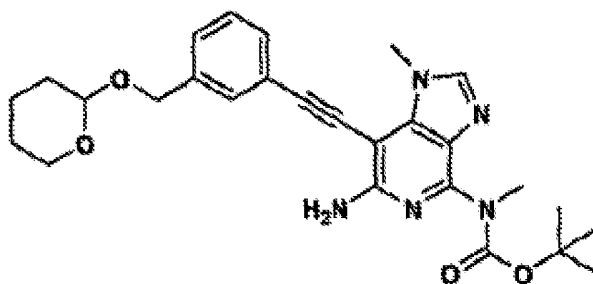


A332.3

Adicionou-se, numa só porção, uma solução de hidróxido de potássio (1 grânulo dissolvido em 1 mL de água) a **A332.2** (8,2 g) em metanol anidro (50 mL). Depois de se agitar à temperatura ambiente durante 2 horas, extinguiu-se a mistura de reacção por meio da adição de água (25 mL) e extraiu-se a mistura com hexano (2 x 250 mL). Secou-se os materiais orgânicos combinados ($MgSO_4$), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna (10% de acetato de etilo em hexano) para se obter **A332.3** com o aspecto de um óleo (2,43 g, 56% ao longo de 3

passos). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,93 minutos, não foi observado $M+H^+$.

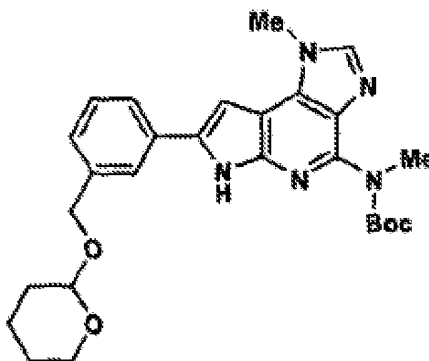
A332.4: éster terc-butílico do ácido {6-amino-1-metil-7-[3-(tetra-hidro-pirano-2-iloximetil)-feniletinil]-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-il}-metil-carbâmico



A332.4

Adicionou-se individualmente **A1.12** (1,5 g, 3,72 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (174 mg, 0,25 mmol), **A332.3** (1,0 g, 4,65 mmol) e trietilamina (12 mL) a N,N-dimetilformamida (6 mL) e fez-se borbulhar azoto através da mistura resultante durante 5 minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção a 90°C durante 12 horas sob uma atmosfera de azoto, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se o solvente sob uma pressão hipobárica. Adicionou-se éter dietílico (20 mL) ao resíduo e filtrou-se. Evaporou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente acetato de etilo:hexano 1:1, para se obter 1,62 g (89%) de **A332.4**. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,92 minutos, $M+H^+$ (-THP) = 492,45.

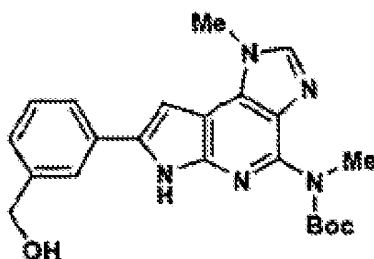
A332.5: 3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(N-metil-terc-butiloxi-carbonilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-1-(tetra-hidropirano-2-iloximetil)-benzeno



A332.5

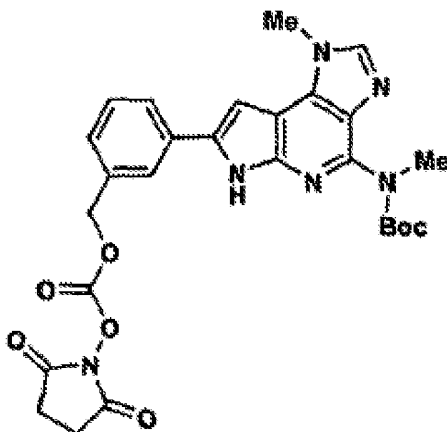
Adicionou-se, gota a gota, terc-butóxido de potássio (1,0 M em THF, 3,3 mL, 3,3 mol), ao longo de 10 minutos, a uma solução de **A332.4** (1,62 g, 3,30 mmol) em DMA (15 mL), à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura de reacção até 90°C durante 1 hora, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, utilizando como eluente acetato de etilo, para se obter **A332.5** (1,18 g, 73%). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,90 minutos, $M+H^+$ (- THP) = 492,45.

A332.6: 3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(N-metil-terc-butiloxi-carbonilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-benzenometanol

**A332.6**

Adicionou-se, gota a gota e ao longo de 5 minutos, HCl (solução aquosa 1,0 N, 7,2 mL, 7,2 mmol) a uma solução de **A333.5** (1,18 g, 2,4 mmol) em THF (25 mL) à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 10 horas e depois extinguiu-se com uma solução de hidróxido de sódio (2 N, 3,6 mL). Extraíu-se a mistura com acetato de etilo (2 x 50 mL), secou-se os extractos orgânicos combinados (MgSO_4) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter **A332.6** (1,04 g) com o aspecto de um sólido amarelo, o qual se utilizou imediatamente na reacção subsequente sem mais purificação. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,74 minutos, $\text{M}+\text{H}^+ = 492,45$.

A332.7: éster dimetil-etílico do ácido [7-[3-[[[(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)-oxi]-carbonil]-oxi]-metil]-fenil]-1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il]-metil-carbâmico

**A332.7**

Adicionou-se, numa só porção, DSC (1 g, 3,85mmol) a uma solução de **A332.8** (1,04 g, 2,57 mmol) e trietilamina (1,1 mL, 7,7 mmol) em THF (40 mL), à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura de reacção até 40°C durante 5 horas e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Dissolveu-se o resíduo em diclorometano (50 mL) e lavou-se com uma solução aquosa de hidrogeno-carbonato de sódio a 5% (50 mL) e depois com água (50 mL). Separou-se a camada orgânica, secou-se (MgSO_4) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter **A332.7** (1,2 g) com o aspecto de um sólido amarelo, o qual foi utilizado imediatamente sem mais purificação. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,56 minutos, $\text{M}+\text{H}^+ = 549,34$.

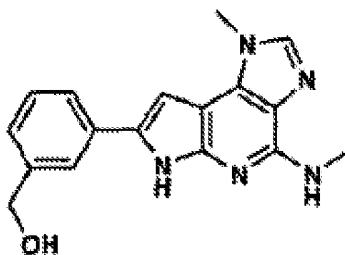
A332.8: 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo

Adicionou-se, numa só porção, dimetilamina (2,0 M em THF, 1 mL, 2 mmol) ao carbonato de succinimida **A333.7** (15 mg, 0,027 mmol). Manteve-se a mistura de reacção sob

agitação à temperatura ambiente, num recipiente fechado com uma rolha de enroscar, durante 1 hora, e depois adicionou-se HCl 4 N em dioxano (2 mL), mantendo sob agitação durante 2 horas. Evaporou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica e purificou-se por HPLC preparativa para se obter **A332** (3,0 mg). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,76 minutos, $M+H^+$ = 379,37.

Exemplo A333

3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-benzenometanol

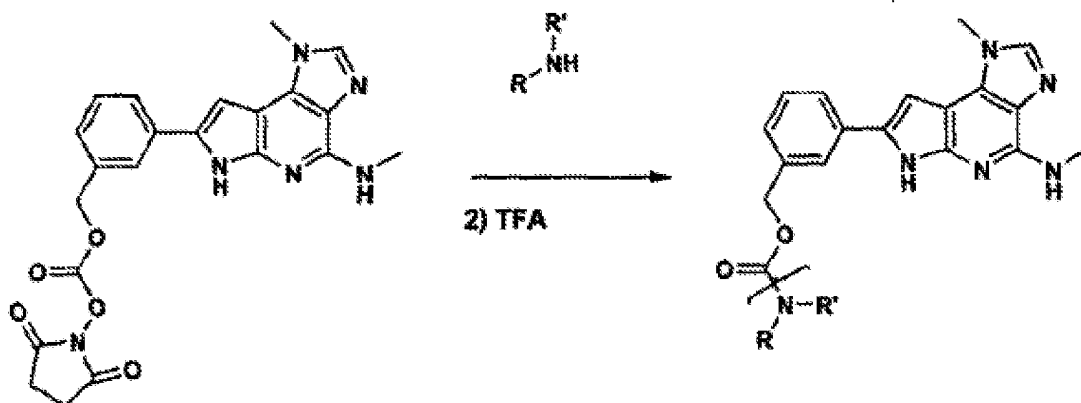


A333

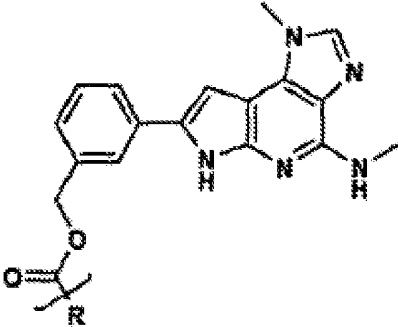
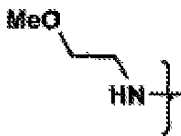
Adicionou-se, numa só porção, HCl (4,0 N em dioxano, 2,0 mL) a **A332.6** (20 mg, 0,0049 mol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 1 hora, depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica e trituroou-se com éter dietílico (10 mL) para se obter **A333** (9,12 mg) com o aspecto de um sólido amarelo. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,22 minutos, $M+H^+$ = 308,35. ^1H NMR (500MHz, MeOD) δ 8,19, (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (d, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 7,41- (t, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 7,30 (d, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,13 (s, 3H) e 3,24 (s, 3H).

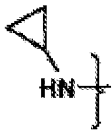
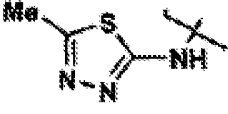
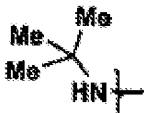
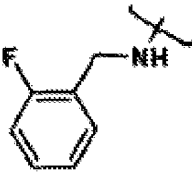
Exemplos A334 a A390

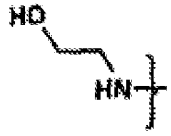
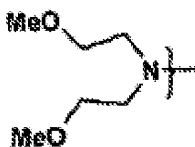
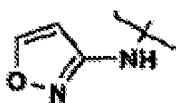
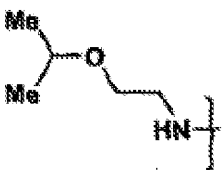
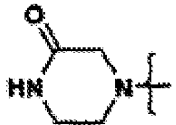
Os exemplos A334 a A390 foram preparados por uma síntese paralela, de acordo com o esquema a seguir apresentado.

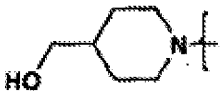
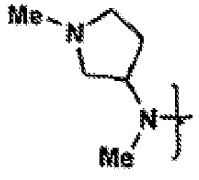
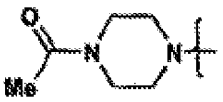


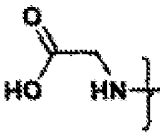
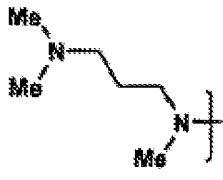
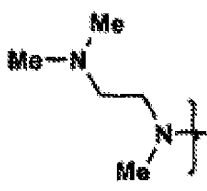
Quadro A13

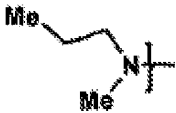
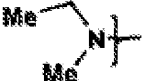
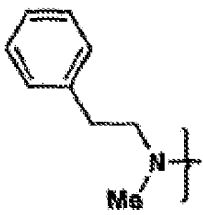
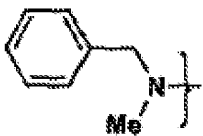
				
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A334		2-metoxietilcarbamato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,49	409,29

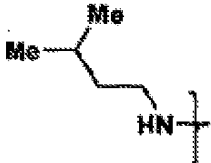
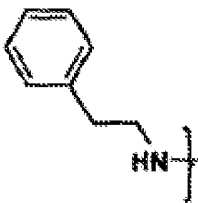
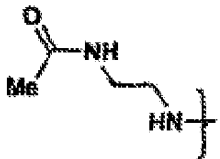
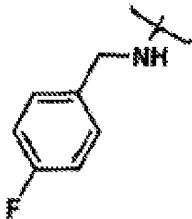
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A335	CH ₃ NH-	metilcarbamato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,45	365,25
A336		ciclopropilcarbamato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,63	391,28
A337		5-metil-1,3,4-tiadiazole-2-ilcarbamato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,75	449,19
A338		terc-butilcarbamato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,94	407,29
A339		2-fluorobenzilcarbamato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	3,01	459,22

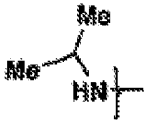
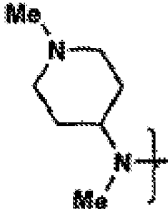
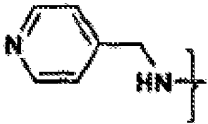
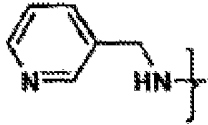
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A340		2-hidroxietilcarbamato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,31	395,23
A341		bis-(2-metoxietil)-carbamato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,77	467,25
A342		isoxazol-3-ilcarbamato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,60	418,21
A343		2-isopropoxietilcarbamat o de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,82	437,28
A344		3-oxopiperazina-1-carboxilato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirro[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,35	434,24

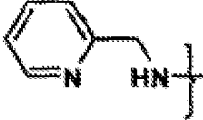
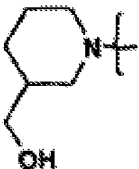
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A345		4-(hidroximetil)- piperidina-1- carboxilato de 3-(1- metil-4-(metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,69	449,32
A346		3-hidroxipirrolidina- 1-carboxilato de (R)- 3-(1-metil-4- (metilamino)-1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,50	421,31
A347		metil-(1- metilpirrolidin-3-il)- carbamato de 3-(1- metil-4-(metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,20	448,33
A348		4-acetilpiperazina-1- carboxilato de 3-(1- metil-4-(metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,51	462,31

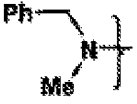
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A349		ácido acético de 2- ((3-(1-metil-4- (metilamino)-1,6-di- hidroimidazo(4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- pirido,7-il)- benziloxi)- carbonilamino)	2,23	450,35
A350		3-(dimetilamino)- propil-(metil)- carbamato de 3-(1- metil-4-metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5,d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,23	450,35
A351		2-(dimetilamino)-etil- (metil)-carbamato de 3-(1-metil-4- (metilamino)-1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,15	436,32
A352		3-(metoximetil)- pirrolidina-1- carboxilato de (S)-3- (1-metil-4- (metilamino)-1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,93	449,32

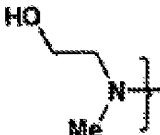
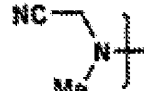
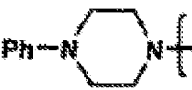
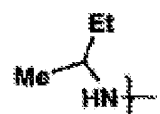
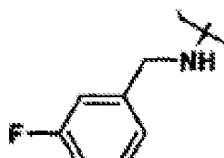
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A353		metil-(propil)- carbamato de 3-(1- metil-4-(metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	3,04	407,33
A354		dietilcarbamato de 3- (1-metil-4- (metilamino)-1,6-di- hidroimidazo[4,5- dipirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	3,01	407,34
A355		etil-(metil)-carbamato de 3-(1-metil-4- (metilamino)-1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,85	393,33
A356		metil-(fenetil)- carbamato de 3-(1- metil-4-(metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	3,29	469,32
A357		benzil-(metil)- carbamato de 3-(1- metil-4-(metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	3,20	455,30

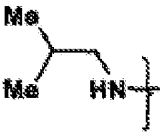
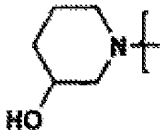
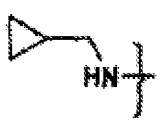
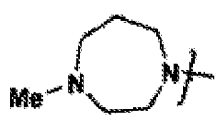
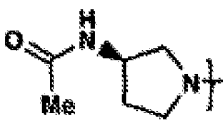
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A358		isopentilcarbamato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	3,12	421,31
A359		fenetilcarbamato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	3,10	455,30
A360		2-acetamidoetil-carbamato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,32	436,29
A361	EtNH-	etilcarbamato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,57	379,31
A362		4-fluorobenzilcarbamato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	3,00	459,25

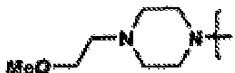
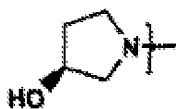
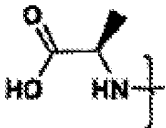
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A363		isopropilcarbamato de 3-(1-metil-4- (metilamino)-1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,73	393,31
A364		metil (1- metilpiperidin-4-il)- carbamato de 3-(1- metil-4-(metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,23	462,32
A365		piridina-4- ilmetilcarbamato de 3- (1-metil-4- (metilamino)-1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,12	442,29
A366		piridin-3- ilmetilcarbamato de 3- (1-metil-4- (metilamino)-1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,14	422,27

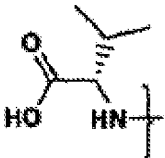
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A367		piridin-2-ilmetilcarbamato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,14	442,25
A368		4-(2-hidroxi-etil)-piperidina-1-carboxilato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,82	463,32
A369		3-(hidroximetil)-piperidina-1-carboxilato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,74	449,32
A370		morfolina-4-carboxilato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,64	421,31

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A371		4-(2-hidroxietil)- piperazina-1- carboxilato de 3-(1- metil-4-(metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,10	464,31
A372		4-metilpiperazina-1- carboxilato de 3-(1- metil-4-(metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,10	434,31
A373		pirrolidina-1- carboxilato de 3-(1- metil-4-(metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,91	405,32
A374		benzil-(metil)- carbamato de 3-(1- metil-4-(metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,96	485,29

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A375		2-hidroxietil-(metil)- carbamato de 3-(1- metil-4-(metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,45	409,31
A376		2-cianoetil-(metil)- carbamato de 3-(1- metil-4-(metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,50	418,31
A377		4-fenilpiperazine-1- carboxilato de 3-(1- metil-4-(metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	3,04	496,32
A378		sec-butilcarbamato de 3-(1-metil-4- (metilamino)-1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,87	407,36
A379		3- fluorobenzilcarbamato de 3-(1-metil-4- (metilamino)-1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,99	459,28

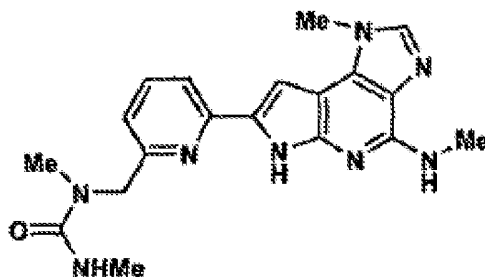
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A380		isobutilcarbamato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,92	407,36
A381		3-hidroxipiperidine-1-carboxilato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,59	435,32
A382		ciclopropilmetilcarbamato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,80	405,35
A383		4-metil-1,4-diazepano-1-carboxilato de 3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,08	448,34
A384		3-acetamidopirrolidina-1-carboxilato de (S)-3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzilo	2,48	462,32

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A385		2-metoxietil-(metil)- carbamato de 3-(1- metil-4-(metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,67	423,31
A386		4-(2-metoxietil)- piperazina-1- carboxilato de 3-(1- metil-4-(metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,09	478,32
A387		3-hidroxipirrolidina- 1-carboxilato de (S)- 3-(1-metil-4- (metilamino)-1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,45	421,31
A388		ácido (R)-2-((3-(1- metil-4-(metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)- benziloxi)- carbonilamino)- propanóico	2,40	423,31

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A389		4-isopropilpiperazine- 1-carboxilato de 3-(1- metil-4-(metilamino)- 1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)-benzilo	2,08	462,36
A390		ácido (S)-3-metil-2- ((3-(1-metil-4- (metilamino)-1,6-di- hidroimidazo[4,5-d]- pirrolo[2,3-b]- piridin-7-il)- benziloxi)- carbonilamino)- butanóico	2,71	451,32

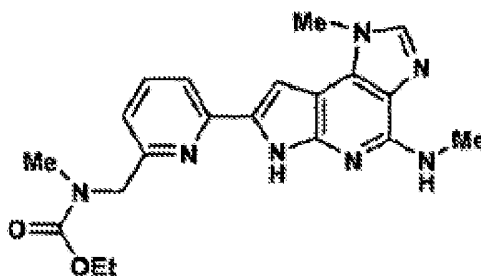
Exemplos A391

**N-[[6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-
pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-N,N'-
dimetil-ureia**

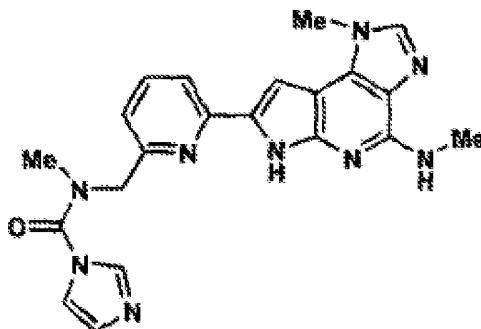
**A391**

Exemplo A392

Metil-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-carbamato de etilo

**A392**

A391.1: N-Metil-N-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidaza[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-1H-imidazole-1-carboxamida

**A391.1**

Preparou-se uma solução de **A247** (10,0 mg, 0,031 mmol), 1,1'-carbonildiimidazole (40,21 mg, 0,248 mmol) e trietilamina (21,6 µL, 0,16 mmol) em DMF (1,0 mL) e aqueceu-se a 80°C durante 30 minutos. Depois de se arrefecer até à temperatura ambiente, removeu-se a DMF.

Adicionou-se água (1,0 mL) e THF:EtOAc a 1:1 (2,0 mL), lavou-se a camada orgânica com água e com salmoura, secou-se (Na₂SO₄) e vaporou-se sob uma pressão hipobárica para se

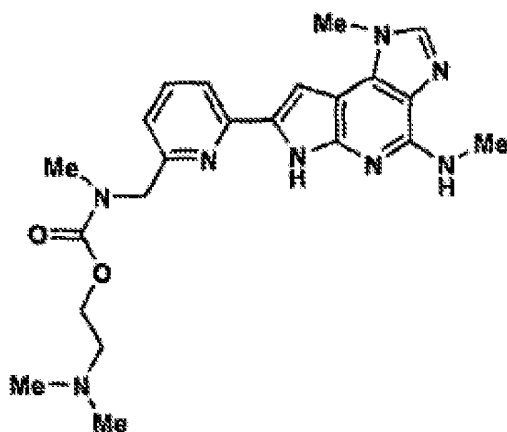
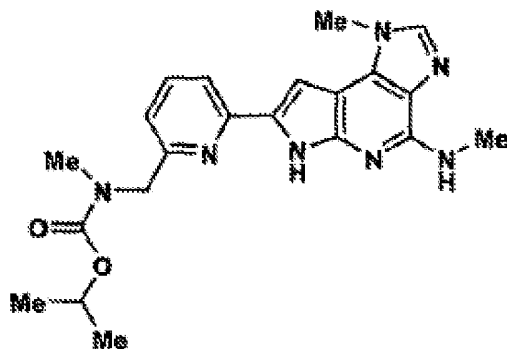
obter 9,0 mg de M49.1 com o aspecto de um sólido brônzeo. HPLC (C): 100,0%, tempo de ret. 1,79 minutos, MS (D): $(M+H)^+ = 416,41$; $(M-H) = 414,41$. Dissolveu-se o acilimidazole em dimetilamina (1,5 mL de uma solução 2,0 M em MeOH) e aqueceu-se a 80°C durante 15 minutos. Purificou-se o produto impuro por HPLC preparativa de fase inversa para se obter **A391.1** com o aspecto de um sólido cor-de-laranja. HPLC (C): 99,14%, tempo de ret. 2,28 minutos, LC/MS $(M+H)^+ = 380,26$.

A391.2: N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-N,N'-dimetil-ureia e metil-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-carbamato de etilo

Durante 20 minutos, aqueceu-se a 80°C uma solução algo turva de **A391.1** (23,5 mg, 0,057 mmol) em metilamina (1,5 mL de uma solução a 33% b/p em EtOH). Depois de se remover o solvente, combinou-se o produto impuro com **A392** impuro, obtido na reacção anterior, e purificou-se por HPLC preparativa de fase inversa. Rendimento: **A391** (10,0 mg, sólido amarelo, 26% assumindo 1,0 de sal TFA) e **A392** (7,5 mg, sólido cor-de-laranja, 13% assumindo 1,0 de sal TFA). HPLC (C): **A391**, tempo de ret. 1,84 minutos, LC/MS $(M+H)^+ = 379,30$. HPLC (C): **A392**, tempo de ret. 2,48 minutos, LC/MS $(M+H)^+ = 394,23$.

Exemplos A393

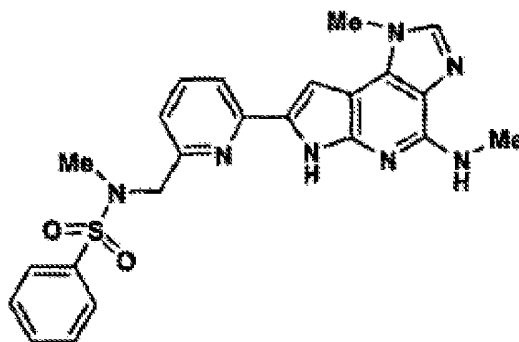
Metil-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-
carbamato de 2-(dimetilamino)-etilo e metil((6-(1-metil-4-
(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-
piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-carbamato de isopropilo

A393A394

De acordo com um procedimento idêntico ao descrito para **A391**, fez-se reagir **A391.1** como N,N-dimetiletanolamina em isopropanol e purificou-se por cromatografia de fase inversa. HPLC (C): **A393** (sólido cor-de-laranja-brônzeo), tempo de ret. 1,84 minutos, LC/MS (M+H)⁺ = 437,33, HPLC (C): **A394** (sólido cor-de-laranja), tempo de ret. 2,66 minutos, LC/MS (M+H)⁺ = 409,34.

Exemplo A395

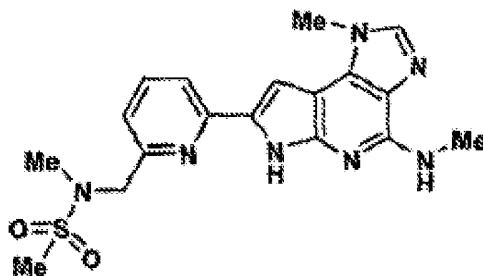
N-[[6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-
pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-N-metil-
benzeno-sulfonamida

**A395**

Preparou-se uma suspensão de **A247** (10,0 mg, 0,031 mmol) e cloreto de benzeno-sulfonilo (4,77 μ L, 0,037 mmol) em piridina (1,5 mL) e agitou-se a 80°C durante 2 horas. Removeu-se a piridina sob uma pressão hipobárica. Adicionou-se MeOH (3,0 mL), recolheu-se por filtração o precipitado, enxaguou-se com MeOH e secou-se sob uma pressão hipobárica para se obter **A395** (7,0 mg, 49%, sólido branco). HPLC (C): 100%, tempo de ret. 2,66 minutos, LC/MS (M+H)⁺ = 462,24.

Exemplo A396

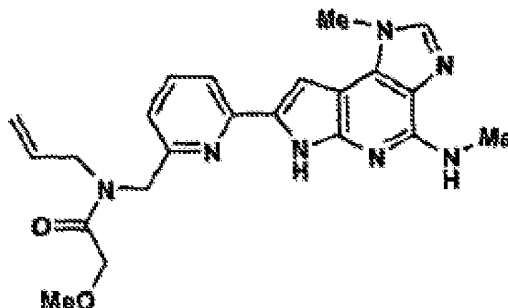
N-[[6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-
pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-N-metil-
metano-sulfonamida

**A396**

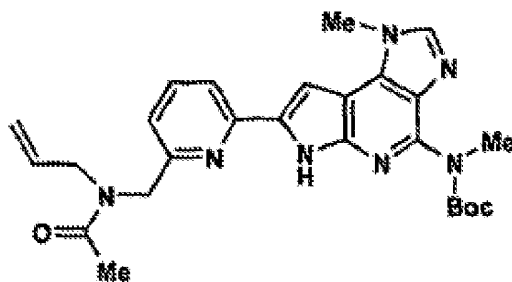
De um modo idêntico ao descrito para **A394**, fez-se reagir **A247** com cloreto de metano-sulfonilo para se obter **A396**. HPLC (C): 100%, tempo de ret. 2,10 minutos, LC/MS (M+H)⁺ = 400,28.

Exemplo A397

N-[[6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-metoxi-N-prop-2-enil-acetamida

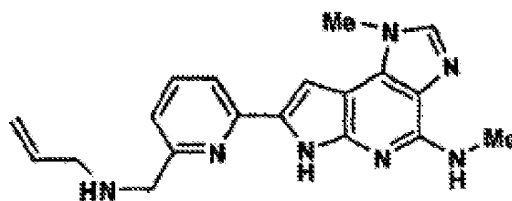
**A397**

A397.1: **N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(N-metil-terc-butiloxicarbonilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-metoxi-N-prop-2-enil-acetamida**

**A397.1**

Adicionou-se NaH (0,10 g de uma dispersão a 60% em óleo mineral, 2,54 mmol) a uma solução de **1G** (0,38 g, 0,845 mmol) em DMF (4,0 mL). Decorridos 10 minutos, adicionou-se brometo de alilo (36,6 µL, 0,42 mmol) e agitou-se mistura de reacção durante 30 minutos. Adicionou-se mais brometo de alilo (36,6 µL, 0,42 mmol) e manteve-se sob agitação durante 2 horas. Depois de se extinguir com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl (1,0 mL), removeu-se a DMF sob uma pressão hipobárica e purificou-se o produto impuro por HPLC preparativa de fase inversa para se obter **A397.1** (0,30 g) com o aspecto de um óleo cor-de-laranja-brônzeo (**A397.1:1G** a 83:17, por análise por HPLC). HPLC (C): 92,0%, tempo de ret. 2,72 minutos, LC/MS (M+H)⁺ = 490,31.

A397.2: N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-N-prop-2-enil-amina

**A397.2**

De um modo idêntico ao descrito para **A247**, tratou-se **A397.1** com um ácido. Neutralizou-se o produto impuro com

uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e evaporou-se a mistura de reação até à secura sob uma pressão hipobárica. Dissolveu-se então a base livre em MeOH e removeu-se por filtração o material inorgânico. Rendimento após evaporação de MeOH sob uma pressão hipobárica: 0,2525 g de **A397.2** com o aspecto de um sólido brônzeo (> 100%). HPLC (C): 78,5%, tempo de ret. 2,12 minutos, LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 348,31$.

A397.3: N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-2-metoxi-N-prop-2-enil-acetamida

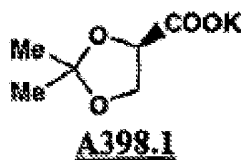
De acordo com um procedimento idêntico ao descrito para **A248**, fez-se reagir **A397.2** com ácido metoxiacético para se obter **A397**. HPLC (C): 92,0%, tempo de ret. 2,31 minutos, LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 420,33$.

Exemplos A398 a A413

Os exemplos A398 a A413 foram preparados a partir de **A247** de um modo idêntico ao descrito para **A248**.

Para os exemplos A398 e A399, os sais carboxilato **A398.1** e **A399.1** forma preparados do modo seguinte.

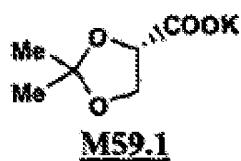
A398.1: Sal de potássio do ácido (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxalano-4-carboxílico



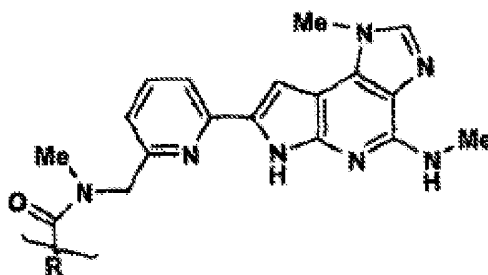
Adicionou-se, gota a gota, uma solução de KOH (0,35 g, 6,24 mol) em MeOH (7,24 mL) a uma solução de éster metílico do ácido (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxalano-4-carboxílico

(1,0 g, 6,24 mmol), comercialmente disponível, em MeOH (10,9 mL). Agitou-se a mistura de reacção durante 16 horas. Adicionou-se mais KOH (0,07 g em 27 μ L de MeOH) e, decorridas 2 horas, evaporou-se a mistura de reacção até à secura. Adicionou-se éter (15,0 mL), depois submeteu-se a ultra-sons durante 30 segundos, recolheu-se por filtração o precipitado, enxaguou-se com éter e secou-se sob uma pressão hipobárica para se obter **A398.1** (1,03 g, 90%) com o aspecto de um sólido branco. HPLC (C): 100%, tempo de ret. 0,645 minuto, LC/MS $(M+H+Na)^+ = 169,11$.

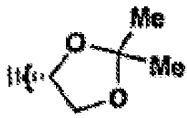
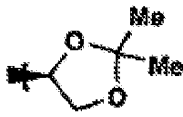
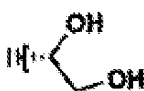
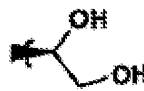
A399.1: Sal de potássio do ácido (S)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxalano-4-carboxílico

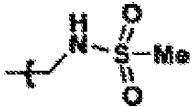
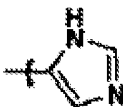
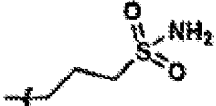


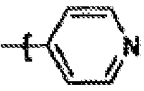
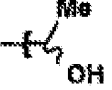
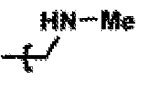
O composto **A399.1** foi preparado de um modo idêntico ao descrito para **A398.1**. HPLC (C): 100%, tempo de ret. 0,645 minuto, LC/MS $(M+H+Na)^+ = 169,11$.



Quadro A14

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A398		(R)-N,2,2-trimetil-N-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-1,3-dioxolano-4-carboxamida	2,33	450,31
A399		(S)-N,2,2-trimetil-N-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-1,3-dioxolano-4-carboxamida	2,34	450,31
A400		(R)-2,3-di-hidroxi-N-metil-N-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-propanamida	1,81	410,31
A401		(S)-2,3-di-hidroxi-N-metil-N-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-propanamida	1,81	410,31

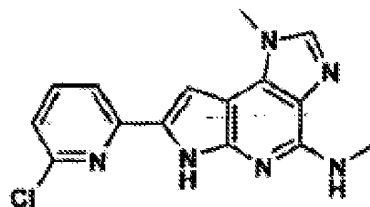
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A402		N-metil-N-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-2-(metilsulfonamido)-acetamida	1,93	457,23
A403		3-(dimetilamino)-N-metil-N-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-propanamida	1,75	421,36
A404		N-metil-N-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-1H-imidazole-5-carboxamida	1,71	416,29
A405		N-metil-N-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-4-sulfamoylbutanamida	1,91	471,31

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A406		N-metil-N-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-3-(piperidina-1-il)-propanamida	1,86	461,43
A407		N-metil-N-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-isonicotinamida	1,84	427,38
A408		N,5-dimetil-N-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-pirazina-2-carboxamida	2,24	442,30
A409		2-hidroxi-N-metil-N-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-propanamida	2,01	408,38
A410		N-metil-N-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-2-(metilamino)-acetamida	1,66	393,39

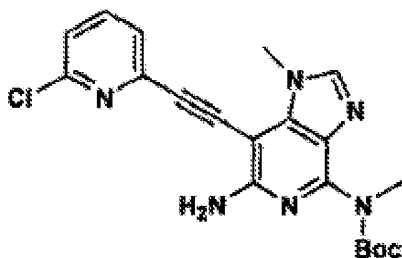
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A411		(R)-N-metil-N-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-pirrolidina-2-carboxamida	1,74	419,32
A412		(S)-N-metil-N-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-pirrolidina-2-carboxamida	1,74	419,31
A413		N-metil-N-((6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-3-morfolinopropanamida	1,75	463,40

Exemplo A414

7-(6-Cloropiridin-2-il)-N,1-dimetil-1,6-di-hidroimidazo[14,5-c]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

**A414**

A414.1: 6-amino-7-(6-cloropiridin-2-il)-etinil)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



Preparou-se uma mistura de **A1.12** (150 mg, 37 mmol), diclorobistrifenilfosfina de paládio (22 mg, 0,032 mol), iodeto de cobre (7 mg, 0,032 mmol) e trietilamina (0,5 mL, 3,7 mmol) em 5 mL de DMF e desgaseificou-se com azoto durante quinze minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção agitada a 80°C. Adicionou-se rapidamente 2-cloro-6-etinilpiridina (51 mg, 0,367 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção a 80°C durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Retomou-se a mistura de produto impuro em diclorometano e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica e submeteu-se o produto impuro a cromatografia através de gel de sílica (malha 230-400), efectuando a eluição com 2% de MeOH/98% de CH₂Cl₂, para se obter **A414.1** (55 mg, rendimento de 50%). $M+H^+$ = 413,18, 415,18. ¹H NMR (400 MHz) MeOD δ 7,82 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

Preparação alternativa de A414.1

Preparou-se uma solução de **A1.12** (1,0 g, 2,48 mmol) e 2-cloro-6-etinilpiridina (0,68 g, 4,96 mmol) em DMF (6,80

mL) e desgaseificou-se fazendo borbulhar azoto através da solução. Adicionou-se diclorobis(trifenilfosfina)-paládio II (0,104 g, 0,148 mmol) e iodeto de cobre(I) (28,2 mg, 0,148 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção a 60°C durante 2 horas. Adicionou-se uma quantidade suplementar de 2-cloro-6-etinilpiridina (0,17 g, 1,24 mmol) e manteve-se sob agitação a 70°C durante 3,0 horas. Removeu-se a DMF sob uma pressão hipobárica. Repartiu-se o produto impuro entre EtOAc (45,0 mL) e água; após separação, lavou-se a camada de EtOAc com água e com salmoura, secou-se (Na_2SO_4) e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Submeteu-se o resíduo a cromatografia rápida através de gel de sílica, efectuando a eluição com um gradiente de EtOAc:hexano e depois com um gradiente de EtOAc:MeOH, para se obter 0,56 g de **A414.1** com o aspecto de um sólido brônzeo pálido (55%). HPLC (C): 80,5%, tempo de ret. 2,91 minutos, LC/MS (M+H)⁺ = 413,29.

A414.2: 7-(6-cloropiridin-2-il)-N,1-dimetil-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-c]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

Dissolveu-se **A414.1** (35 mg, 0,085 mmol) em DMA (5 mL) e aqueceu-se a solução até 70°C. Adicionou-se rapidamente 1 equivalente de t-butóxido de potássio 1,0 M em THF (0,1 mL, 0,09 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção a 70°C durante trinta minutos. Adicionou-se rapidamente um segundo equivalente de t-butóxido de potássio 1,0 M em THF (0,1 mL, 0,09 mmol) e agitou-se a mistura de reacção durante mais trinta minutos. Concentrou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica. Submeteu-se o resíduo de produto impuro a cromatografia através de gel de sílica (malha 230-400), efectuando a eluição com 2%-5% de MeOH/ CH_2Cl_2 , para se

obter o intermediário protegido com Boc, 7-(6-cloropiridin-2-il)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo com o aspecto de um sólido esbranquiçado (20 mg, rendimento de 57%). Dissolveu-se o sólido em cloreto de metileno (0,5 mL), adicionou-se ácido trifluoroacético (0,5 mL) e agitou-se a mistura de reacção durante 0,25 hora. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida para se obter **A414** (12 mg, 57%). $M+H^+ = 313,18, 315,18$. 1H NMR (400 MHz) MEOD δ 8,02 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,05 (s, 3h), 3,15 (s, 3H).

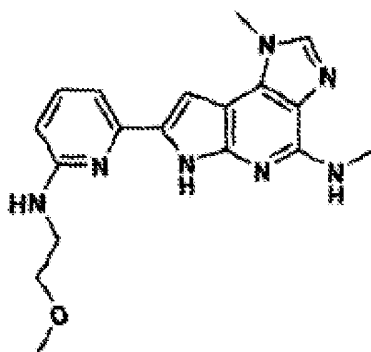
Preparação alternativa de A414

Adicionou-se terc-butóxido de potássio (0,94 mL de uma solução 1,0 M em THF, 0,94 mmol) em DMA (4,5 mL) a uma solução de **A414.1** (0,30 g, 0,73 mmol) em DMA (4,5 mL), sob uma atmosfera de Ar, e colocou-se imediatamente a mistura de reacção num banho de óleo pré-aquecido a 80°C. Manteve-se sob agitação durante 17,0 minutos. Evaporou-se a mistura de reacção até à secura sob uma pressão hipobárica. Adicionou-se salmoura (10,0 mL), depois submeteu-se a ultra-sons durante 2,0 minutos, recolheu-se por filtração o precipitado, enxaguou-se com água e secou-se sob uma pressão hipobárica para se obter 0,2775 g de 7-(6-cloropiridin-2-il)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo com o aspecto de um pó brônzeo claro. Submeteu-se a cromatografia rápida através de gel de sílica, efectuando a eluição com um gradiente de EtOAc:MeOH, para se obter 0,2315 g de um sólido brônzeo claro (77,0%). HPLC (C): 91,7%, tempo de ret. 2,92 minutos, LC/MS $(M+H)^+ = 413,29$.

Dissolveu-se o intermediário protegido com Boc 7-(6-cloropiridin-2-il)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo (940 mg, 22 mmol) em HCl 4 N em dioxano (10 mL), agitou-se a suspensão resultante durante 15 minutos e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Evaporou-se o produto a partir de metanol e depois de éter dietílico e secou-se sob uma pressão hipobárica para se obter **A414** com o aspecto de um pó brônzeo (~100%). $M+H^+ = 313,26, 315,27$.

Exemplo A415

1,6-Di-hidro-7-[6-[(2-metoxietil)-amino]-2-piridinil]-N,1-dimetilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina



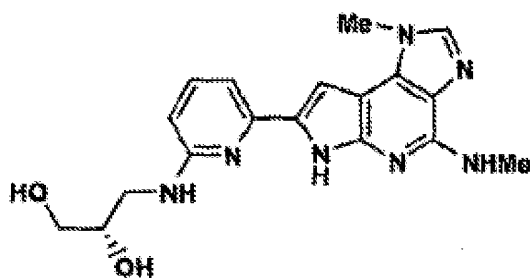
A415

Preparou-se uma mistura de **A414** (15 mg, 0,048 mmol), 2-metoxietilamina (1 mL, 11,5 mmol), 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-per-hidro-1,3,2-diazafosforina em polistireno [BEMP] (1 g, 2,2 mmol) em NMP e aqueceu-se a 175°C durante quatro horas. Filtrou-se a mistura de reacção. Concentrou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o produto impuro utilizando HPLC preparativa de fase inversa'/Phenomenex LUNA' 5μ, 100 x 21,2 mm, para se obter o produto com o aspecto de um sólido esbranquiçado (10 mg, rendimento de 60%). $M+H^+ 352,36$. 1H

NMR (400 MHz) MEOD δ 8,08 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (d, 2H), 3,41 (d, 2H), 3,17 (s, 3H).

Exemplo A416

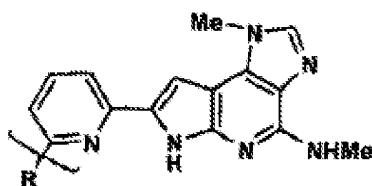
(2S)-3-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-amino]-1,2-propanodiol



A416

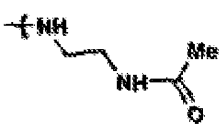
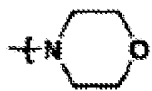
Preparou-se uma solução de **A414** (15,0 mg, 0,043 mmol) e 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (96,4 μ L, 0,86 mmol) em (S)-(-)-3-amino-1,2-propanodiol (0,60 mL) e aqueceu-se a 175°C, num tubo fechado estanqueamente, durante 20,0 horas. Concentrou-se a mistura de reacção em banho de óleo a 100°C com uma corrente de azoto. Submeteu-se a HPLC preparativa de fase inversa para se obter 14,7 mg de **A416** com o aspecto de um sólido brônzeo (71%, assumindo 1,0 sal TFA). HPLC (C): 96,5%, tempo de ret. 1,53 minutos, LC/MS (M+H)⁺ = 368,36.

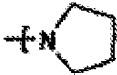
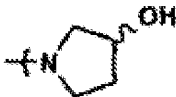
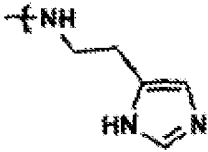
Exemplos A417 a A435

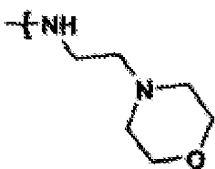
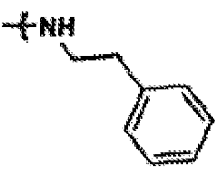
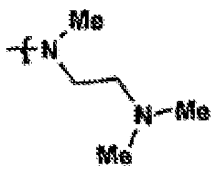
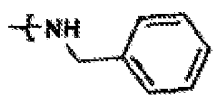


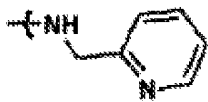
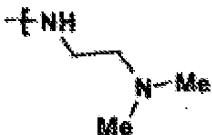
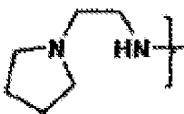
Os exemplos A417-A435 foram preparados de um modo idêntico ao descrito para **A416**.

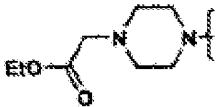
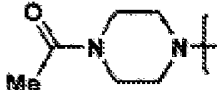
Quadro A15

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A417		2-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-amino]-etanol	1,67	338,33
A418		N-[2-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-amino]-etil]-acetamida	1,71	379,37
A419		1,6-di-hidro-7-[6-[(3-metoxipropil)-amino]-2-piridinil]-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	1,133	66,38
A420		1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-[6-(4-morfolinil)-2-piridinil]-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	2,47	364,38

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A421		1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-[6-(1-pirrolidinil)-2-piridinil]-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	1,91	348,35
A422		4-[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-1-piperazinanol	1,87	407,41
A423		1-[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-3-pirrolidinol	1,64	364,38
A424		1,6-di-hidro-7-[6-[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amino]-2-piridinil],N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	1,62	388,35

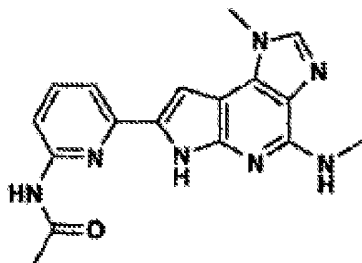
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A425		1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-[6-[[2-(4-morfolinil)-etil]-amino]-2-piridinil]-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	1,73	407,40
A426		1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-[6-[(2-feniletil)-amino]-2-piridinil]-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	131	398,36
A427		N-[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-N,N',N'-trimetil-1,2-etanodiamina	2,14	379,37
A428		1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-[6-[(fenilmetil)-amino]-2-piridinil]-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	2,39	384,34

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A429		1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-[6-[(3-piridinilmetil)-amino]-2-piridinil]-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	1,67	385,37
A430		N'-[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-N,N-dimetil-1,2-etanodiamina	1,67	365,41
A431		7-[6-[(3-etoxipropil)-amino]-2-piridinil]-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	2,16	380,40
A432		1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-[6-[[2-(1-pirrolidinil)-etil]-amino]-2-piridinil]-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	1,73	391,38

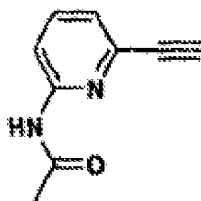
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A433		1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-[6-(4-metil-1-piperazinil)-2-piridinil]-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	1,87	377,34
A434		éster etílico do ácido acético 4-[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-1-piperazina	2,06	449,31
A435		1-acetil-4-[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-piperazina	ND	405,20

Exemplo A436

N-[6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-acetamida

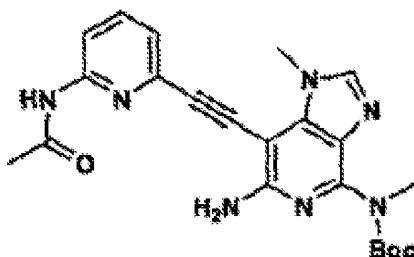
**A436**

A436.1: N-(6-etinilpiridin-2-il)-acetamida

**A436.1**

Adicionou-se carbonato de potássio anidro (110 mg, 0,8 mmol) a uma solução de N-(6-((trimetilsilil)-etinil)-piridin-2-il)-acetamida (1,86 g, 8 mmol) em 20 mL de metanol anidro. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante quinze minutos e depois filtrou-se. Concentrou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica. Submeteu-se a mistura de produto impuro a cromatografia através de gel de sílica (malha 230-400), efectuando a eluição com 2,5% de MeOH/98% de CH₂Cl₂, para se obter **A436.1** com o aspecto de um sólido esbranquiçado (770 mg, rendimento de 60%). $M+H^+ = 218-20$. ¹H NMR (400 MHz) δ 8,13 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 2,18 (s, 3H).

A436.2: 6-amino-7-(6-acetamidopiridin-2-il)-etinil)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo

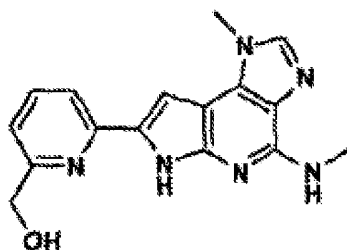


A436.2

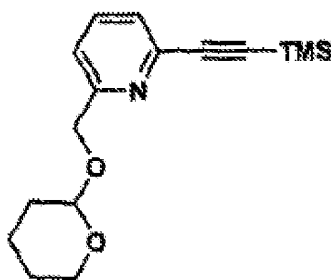
Preparou-se uma mistura de **A1.12** (200 mg, 0,63 mmol), diclorobistrifenilfosfina de paládio (44 mg, 0,06 mmol), iodeto de cobre (12 mg, 0,06 mmol) e diisopropilamina (15 mL, 9,45 mmol) em 5 mL de DMF e desgaseificou-se com azoto durante quinze minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção agitada até 80°C. Adicionou-se rapidamente **A436.1** (100 mg, 0,63 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção a 80°C durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Retomou-se a mistura de produto impuro em diclorometano e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica e submeteu-se a mistura de produto impuro a cromatografia através de gel de sílica (malha 230-400), efectuando a eluição com 2,5% de MeOH/97,5% de CH₂Cl₂, para se obter **A436.2** (135 mg, rendimento de 50%). $M+H^+ = 436,31$. ¹H NMR (400 MHz) MEOD δ 8,02 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,33 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

A436.3: N-[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-acetamida

Dissolveu-se **A436.2** (55 mg, 0,13 mmol) em DMA (5 mL) e aqueceu-se a solução até 70°C. Adicionou-se rapidamente um equivalente de t-butóxido de potássio 1,0 M em THF (0,14 mL, 0,14 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção a 70°C durante trinta minutos. Adicionou-se rapidamente um segundo equivalente de t-butóxido de potássio 1,0 M em THF (0,14 mL, 0,14 mmol) e agitou-se a mistura de reacção durante mais trinta minutos. Concentrou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica. Submeteu-se o resíduo de produto impuro a cromatografia através de gel de sílica (malha 230-400), efectuando a eluição com 2%-5% de MeOH/CH₂Cl₂, para se obter o intermediário protegido com Boc, 7-(6-acetamido-piridin-2-il)-1-metil-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo, com o aspecto de um sólido esbranquiçado (26 mg, rendimento de 60%). Dissolveu-se o sólido em cloreto de metileno (0,5 mL), adicionou-se ácido trifluoroacético (0,5 mL) e agitou-se a mistura de reacção durante 0,25 hora. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida para se obter **A436** (20 mg, 60%). $M+H^+ = 336,34$. ¹H NMR (400 MHz) MEOD δ 9,20 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,33 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Exemplo A437**6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinametanol****A437**

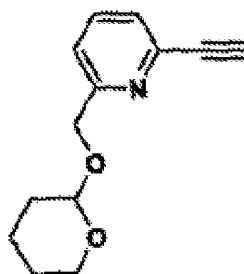
A437.1: 2-((Tetra-hidro-2H-pirano-2-iloxi)-metil)-6-((trimetilsilil)-etinil)-piridina

**A437.1**

Preparou-se uma mistura de 2-bromo-6-(tetra-hidro-2H-pirano-2-iloxi)-metil)-piridina (952 mg, 3,5 mol), diclorobistrifenilfosfina de paládio (120 mg, 0,17 mmol), iodeto de cobre (33 mg, 0,17 mmol) e diisopropilamina (5 mL, 35 mmol) em 5 mL de DMF e desgaseificou-se com azoto durante quinze minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção até 80°C. Adicionou-se rapidamente trimetilsililacetileno (1,5 mL, 14 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção a 80°C durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Retomou-se a mistura de produto impuro em diclorometano e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado sob uma pressão

hipobárica e purificou-se o produto impuro por cromatografia em coluna rápida através de gel de sílica (malha 230-400), efectuando a eluição com 1% de MeOH/98% de CH_2Cl_2 , para se obter **A437.1** (758 mg, rendimento de 75%). $\text{M}+\text{H}^+ = 290,31$. ^1H NMR (400 MHz) MEOD δ 7,51 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 4,68 (m, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,48 (m, 6H), 0,08 (s, 9H).

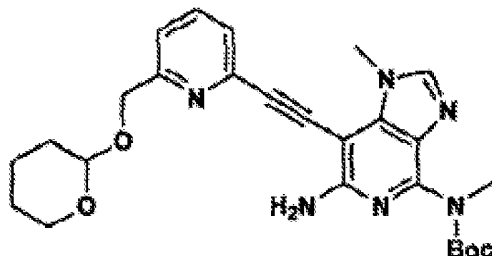
A437.2: 2-etinil-6-(tetra-hidro-2H-pirano-2-iloxi)-metil)-piridina



A437.2

Adicionou-se carbonato de potássio anidro (36 mg, 0,26 mmol) a uma solução de **A437.1** (752 mg, 2,6 mmol) em 10 ml de metanol anidro. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante quinze minutos e depois filtrou-se. Concentrou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica. Submeteu-se a mistura de produto impuro a cromatografia através de gel de sílica (malha 230-400) efectuando a eluição com 2,5% de MeOH/98% de CH_2Cl_2 , para se obter **A437.2** com o aspecto de um sólido esbranquiçado (406 mg, rendimento de 65%). $\text{M}+\text{H}^+ = 218,20$. ^1H NMR (400 MHz) MeOD δ 7,87 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,92 (m, 3H), 3,58 (m, 2H), 1,93 (m, 6H).

A437.3: 6-amino-1-metil-7-(6-((tetra-hidro-2H-pirano-2-iloxi)-metil)-piridin-2-il)-etinil)-1H-imidazo[4,5-c]-piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



A437.3

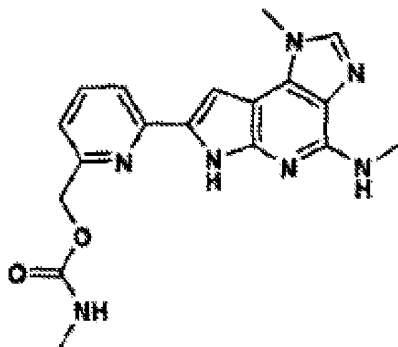
Preparou-se uma mistura de **A1.12** (2,01 g, 5 mmol), diclorobistrifenilfosfina de paládio (175 mg, 0,25 mol), iodeto de cobre (48 mg, 0,25 mmol) e diisopropilamina (21 mL, 150 mmol) em 21 mL de DMF e desgaseificou-se com azoto durante quinze minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção até 80°C. Adicionou-se rapidamente **A437.2** (3,26 g, 15 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção a 80°C durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Retomou-se a mistura de produto impuro em diclorometano e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica e submeteu-se a mistura de produto impuro a cromatografia através de gel de sílica (malha 230-400), efectuando a eluição com 2,5% de MeOH/97,5% de CH₂Cl₂, (2,3 g, rendimento de 88%). $M+H^+ = 493,21$. ¹H NMR (400 MHz) MeOD δ 7,96 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 4,86 (dd, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,93 (t, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,64 (m, 6H), 1,43 (s, 9H).

A437.4: 6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinametanol

Dissolveu-se **A437.3** (2,6 g, 5 mmol) em DMA (5 mL) e aqueceu-se a solução até 70°C. Adicionou-se rapidamente um equivalente de t-butóxido de potássio 1,0 M em THF (5,5 mL, 5,5 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção a 70°C durante trinta minutos. Adicionou-se rapidamente um segundo equivalente de t-butóxido de potássio 1,0 M em THF (5,5 mL, 5,5 mmol) e agitou-se a mistura de reacção durante mais trinta minutos. Concentrou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica. Submeteu-se o resíduo de produto impuro a cromatografia através de gel de sílica (malha 230-400), efectuando a eluição com 2%-5% de MeOH/CH₂Cl₂, para se obter o intermediário protegido com Boc, metil-(1-metil-7-(6-(tetra-hidro-2H-pirano-2-iloxi)-metil)-piridin-2-il)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-carbamato de terc-butilo, com o aspecto de um sólido esbranquiçado (1,8 g, rendimento de 88%). Dissolveu-se o sólido em THF (30 mL), adicionou-se HCl 6 N (30 mL) e aqueceu-se a mistura de reacção a 50°C durante uma hora. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida para se obter o produto sob a forma de sal de HCl (1,28 g, 80%). Agitou-se o sal de HCl com 50 mL de uma solução saturada de Na₂CO₃ e 100 mL de diclorometano. Separou-se o extracto de diclorometano, secou-se (Na₂SO₄) e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o produto **A437** (0,90 g, 80%). M+H⁺ = 309,32. ¹H NMR (400 MHz) MeOD δ 8,54 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,18 (s, 1H).

Exemplo A438

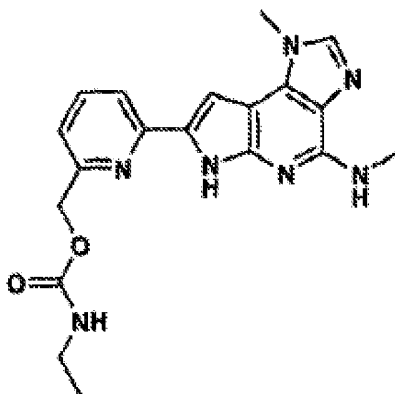
6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo-
[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinametanol, metilcarbamato
(éster)



Adicionou-se isocianato de metilo (50 mg, 0,88 mmol) a uma mistura agitada de **A437** (50 mg, 0,16 mmol) e trietilamina (1 mL) em tetra-hidrofurano (5 mL), à temperatura ambiente. Depois de se completar a adição, agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante dezasseis horas. Concentrou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica. Lavou-se o resíduo de produto impuro com éter dietílico para se obter o produto com o aspecto de um sólido brônzeo **A438** (45 mg, rendimento de 76%). M+H 366,36. ¹H NMR (400 MHz) MeOD δ 7,95 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Exemplo A439

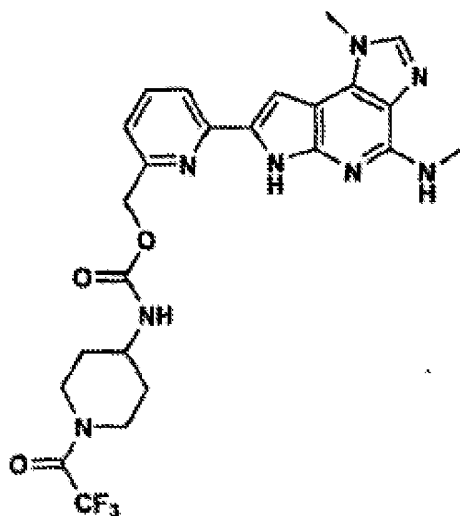
Etilcarbamato de 6-(1-metil-4-(metilamino-1,6-di-hidro-
imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-il)-
metilo

**A439**

Adicionou-se isocianato de etilo (17 mg, 0,24 mmol) a uma mistura agitada de **A437** (31 mg, 0,10 mmol) e trietilamina (1 mL) em tetra-hidrofurano (5 mL), à temperatura ambiente. Depois de se completar a adição, agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante dezasseis horas. Concentrou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica. Submeteu-se o resíduo de produto impuro a cromatografia utilizando HPLC preparativa de fase inversa/'Phenomenex LUNA' 5 μ , 100 x 21,2 mm, para se obter o produto com o aspecto de um sólido brônzeo. **A439** (20 mg, rendimento de 50%). M+H 380,33. ^1H NMR (400 MHz) MEOD δ 8,11 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 1,35 (t, 3H).

Exemplo A440

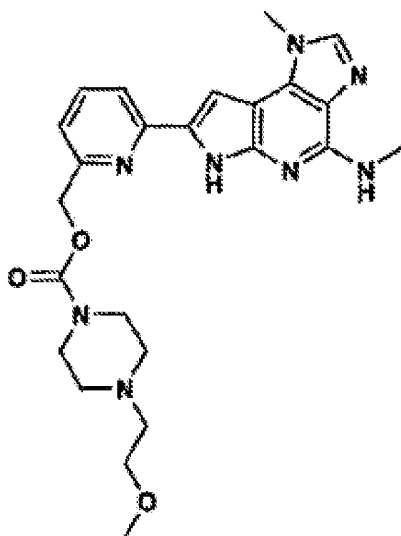
1-(2,2,2-trifluoroacetil)-piperidina-4-ilcarbamato de (6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-il)-metilo

**A440**

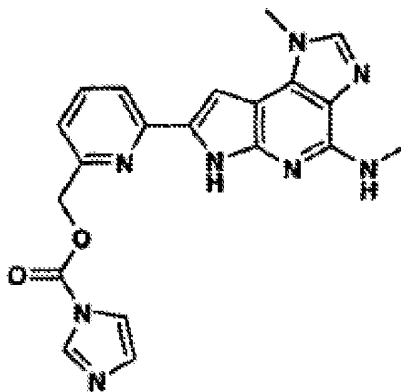
Adicionou-se 2,2,2-triflúor-1-(4-isocianatopiperidina-1-il)-etanona (40 mg, 0,18 mmol) a uma mistura agitada de **A437** (50 mg, 0,16 mol) e de trietilamina (1 mL) em tetra-hidrofurano (5 mL), à temperatura ambiente. Depois de se completar a adição, agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante dezasseis horas. Concentrou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica. Submeteu-se o resíduo de produto impuro a cromatografia utilizando HPLC preparativa de fase inversa/'Phenomenex LLTNA' 5µ, 100 x 21,2 mm, para se obter o produto com o aspecto de um sólido brônzeo. **A440** (23 mg, rendimento de 27%). M+H 531,27.

Exemplo A441

4-(2-Metoxietil)-piperazina-1-carboxilato de (6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-metilo

**A441**

A441.1: 1H-imidazole-1-carboxilato de (6-(1-metil-4-(metil-amino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-il)-metilo

**A441.1**

Adicionou-se progressivamente 1,1-carbonil-diimidazole (81 mg, 0,50 mmol) a uma mistura agitada de **A437** (103 mg, 0,38 mmol) em clorofórmio (20 mL), aquecido a 60°C. DEPOIS de se completar a adição, aqueceu-se a mistura de reacção a 60°C durante uma hora. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e lavou-se com 3 x 25 mL de

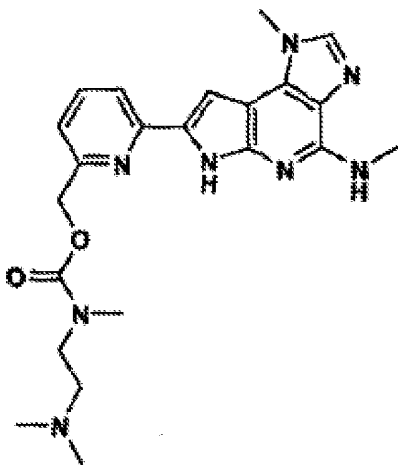
água. Separou-se o extracto de clorofórmio, secou-se (Na_2SO_4) e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o produto com o aspecto de um sólido esbranquiçado, **A441.1** (100 mg, rendimento de 76%). M+H 403,23. ^1H NMR (400 MHz) MEOD δ 8,02 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,15 (s, 3H).

A441.2: 4-(2-metoxietil)-piperazina-1-carboxilato de (6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-il)-metilo

Preparou-se uma mistura de 1-(2-metoxietil)-piperazina (29 mg, 0,20 mmol), **A441.1** (40 mg, 0,10 mmol), trietilamina (0,5 mL) em clorofórmio (20 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante dezasseis horas. Concentrou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica. Submeteu-se o resíduo de produto impuro a cromatografia utilizando HPLC preparativa de fase inversa/'Phenomenex LUNA' 5 μ , 100 x 21,2 mm, para se obter o produto com o aspecto de um sólido brônzeo. **A441** (25 mg, rendimento de 52%). M+H 479,35. ^1H NMR (400 MHz) CDCl_3 , δ 8,73 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,57 (d, 2H), 3,37 (m, 13H).

Exemplo A442

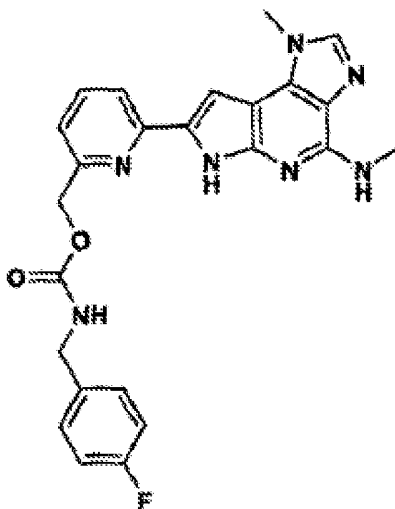
2-(Dimetilamino)-etil-(metil)-carbamato de 6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-ilmetilo

**A442**

Preparou-se uma mistura de N,N,N-trimetiletileno-diamina (21 mg, 0,20 mmol), **A441.1** (40 mg, 0,10 mmol) e trietilamina (0,5 mL) em clorofórmio (20 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante dezasseis horas. Concentrou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo de produto impuro utilizando HPLC preparativa de fase inversa/'Phenomenex LUNA' 5 μ , 100 x 21,2 mm, para se obter **A442** com o aspecto de um sólido brônzeo (15 mg, rendimento de 34%). M+H 437,39. ^1H NMR (400 MHz) MEOD δ 8,13 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,80 (m, 4H), 3,40 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).

Exemplo A443

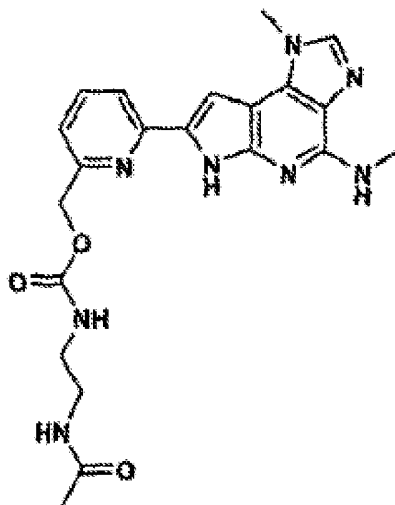
4-Fluorobenzilcarbamato de (6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-il)-metilo

**A443**

Preparou-se uma mistura de 4-fluorobenzilamina (25 mg, 0,20 mmol), **A441.1** (40 mg, 0,10 mmol) e trietilamina (0,5 mL) em clorofórmio (20 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante dezasseis horas. Concentrou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo de produto impuro utilizando HPLC preparativa de fase inversa/'Phenomenex LUNA' 5 μ , 100 x 21,2 mm, para se obter **A443** com o aspecto de um sólido brônzeo (20 mg, rendimento de 44%). M+H 460,33. ^1H NMR (400 MHz) MEOD δ 8,129 s, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

Exemplo A444

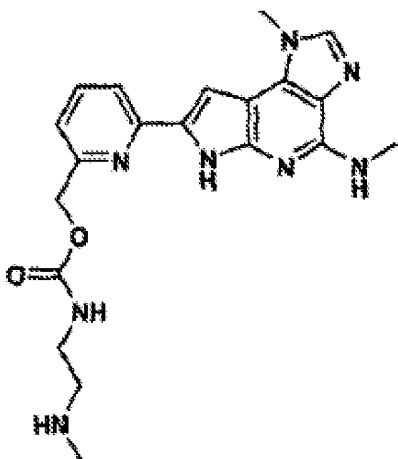
2-Acetamidoetilcarbamato de (6-(1-metil-4-metilamino-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-il)-metilo

**A444**

Preparou-se uma mistura de N-(aminoetil)-acetamida (21 mg, 0,20 mmol), **A441.1** (40 mg, 0,10 mmol) e trietilamina (0,5 mL) em clorofórmio (20 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante dezasseis horas. Concentrou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica. Submeteu-se o resíduo de produto impuro a cromatografia utilizando HPLC preparativa de fase inversa/'Phenomenex LUNA' 5 μ , 100 x 21,2 mm, para se obter o produto com o aspecto de um sólido brônzeo. **A444** (12 mg, rendimento de 27%). M+H 437,33. ^1H NMR (400 MHz) MEOD δ 8,09 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,28 (d, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,33 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).

Exemplo A445

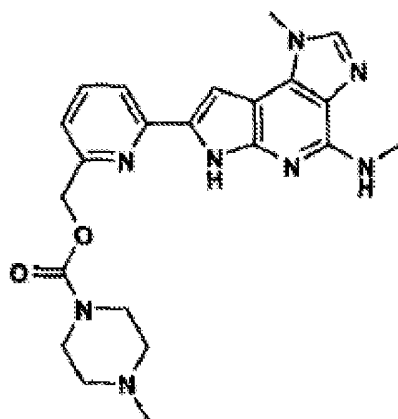
2-(Metilamino)-etilcarbamato de 6-(1-metil-4-metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-ilmetilo

**A445**

Preparou-se uma mistura de N-metiletilenodiamina (15 mg, 0,20 mmol), **A441.1** (40 mg, 0,10 mmol) e trietilamina (0,5 mL) em clorofórmio (20 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante dezasseis horas. Concentrou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo de produto impuro utilizando HPLC preparativa de fase inversa/'Phenomenex LUNA' 5 μ , 100 x 21,2 mm, para se obter **A445** com o aspecto de um sólido brônzeo. (15 mg, rendimento de 37%). M+H 409,35. ^1H NMR (400 MHz) MEOD δ 8,13 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).

Exemplo A446

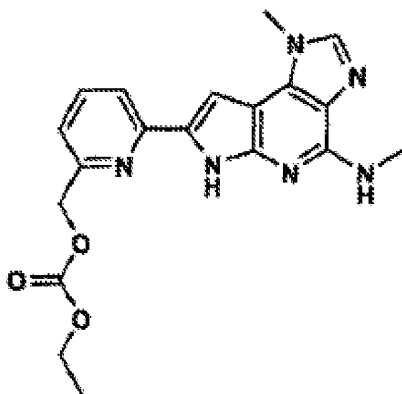
4-Metilpiperazina-1-carboxilato de (6-(1-metil-4-(metil-amino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil

**A446**

Preparou-se uma mistura de 1-metilpiperazina (20 mg, 0,20 mmol), **A441.1** (40 mg, 0,10 mmol) e trietilamina (0,5 mL) em clorofórmio (20 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante dezasseis horas. Concentrou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica. Submeteu-se o resíduo de produto impuro a cromatografia utilizando HPLC preparativa de fase inversa/'Phenomenex LUNA' 5 μ , 100 x 21,2 mm para se obter o produto com o aspecto de um sólido brônzeo. **A446** (14 mg, rendimento de 33%). M+H 435,35. ^1H NMR (400 MHz) MEOD δ 8,16 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,32 (m, 11H), 2,96 (s, 3H).

Exemplo A447

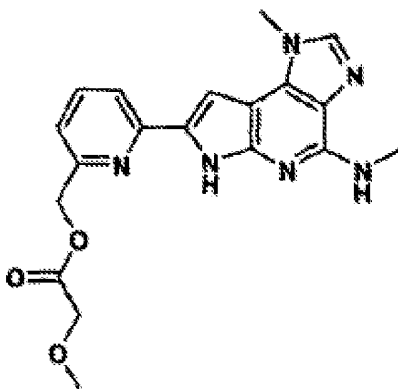
(6-(1-Metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil-carbonato de etilo

**A447**

Adicionou-se lentamente cloroformato de etilo (20 mg, 0,18 mmol) a uma solução agitada de **A437** (50 mg, 0,16 mmol) e de trietilamina (0,5 mL) em tetra-hidrofurano, arrefecido até 0°C. Depois de se completar a adicionou-se, deixou-se aquecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente e depois agitou-se durante quatro horas. Extinguiu-se a mistura de reacção com 1 mL de uma solução aquosa de HCl a 10% e extraiu-se com acetato de etilo (3/20 mL). Combinou-se os extractos de acetato de etilo, secou-se (Na₂SO₄) e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Submeteu-se o resíduo de produto impuro a cromatografia utilizando HPLC preparativa de fase inversa/'Phenomenex LUNA' 5μ, 100 x 21,2 mm, para se obter o produto com o aspecto de um sólido brônzeo. **A447** (25 mg, rendimento de 65%). M+H 381,30. ¹H NMR (400 MHz) MEOD δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,30 (m, 3H).

Exemplo A448

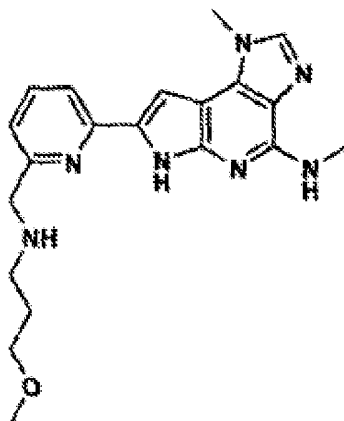
6-(1-Metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil-2-metoxiacetato

**A448**

Adicionou-se lentamente cloreto de 2-metoxiacetilo (20 mg, 0,18 mmol) a uma solução agitada de **A437** (50 mg, 0,16 mmol) e trietilamina (0,5 mL) em tetra-hidrofurano, arrefecido a 0°C. Depois de se completar a adição, deixou-se aquecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se durante quatro horas. Extinguiu-se a mistura de reacção com 1 mL de uma solução aquosa de HCl a 10% e extraiu-se com acetato de etilo (3/20 mL). Combinou-se os extractos de acetato de etilo, secou-se (Na₂SO₄) e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo de produto impuro utilizando HPLC preparativa de fase inversa/'Phenomenex LUNA' 5µ, 100 x 21,2 mm, para se obter **A448** com o aspecto de um sólido brônzeo. (25 mg, rendimento de 65%). M+H 381,30. ¹H NMR (400 MHz) MeOD δ 8,02 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

Exemplo A449

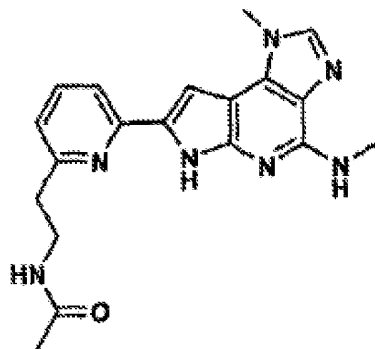
1,6-Di-hidro-7-[6-[[(3-metoxipropil)-amino]-metil]-2-piridinil]-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina

**A449**

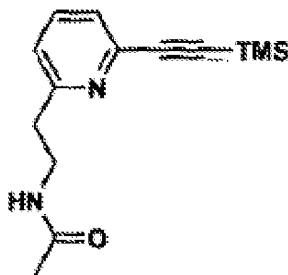
Preparou-se uma solução de **A216** (62 mg, 16 mmol) em THF e arrefeceu-se até 0°C. Adicionou-se lentamente uma solução 1,0 M de hidreto de alumínio-lítio (0,2 mL, 0,20 mol) à solução arrefecida. Depois de se completar a adição, agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante duas horas e depois aqueceu-se ao refluxo durante duas horas. Extinguiu-se cuidadosamente a mistura de reacção com 0,2 mL de H₂O, depois adicionou-se 0,2 mL de NaOH a 15% e depois acrescentou-se 0,6 mL de H₂O. Separou-se a camada orgânica e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo de produto impuro utilizando HPLC preparativa de fase inversa/'Phenomenex LUNA' 5μ, 100 x 21,2 mm, para se obter **A449** com o aspecto de um sólido brônzeo. (20 mg, rendimento de 30%). M+H 381,30. ¹H NMR (400 MHz) MEOD δ 8,12 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,57 9m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 1,89 (m, 2H).

Exemplos A450

N-[2-[6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-etil]-acetamida

**A450**

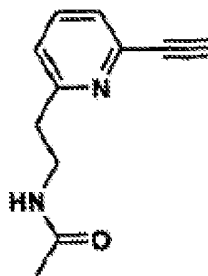
A450.2: N-(2-(6-(trimetilsilil)-etnil)-piridin-2-il)-acetamida

**A450.2**

Preparou-se uma mistura de **A450.1** (840 mg, 3,5 mmol), diclorobistrifenilfosfina de paládio (120 mg, 0,17 mmol), iodeto de cobre (33 mg, 0,17 mol) e diisopropilamina (5 mL, 35 mmol) em 5 mL de DMF e desgaseificou-se com azoto durante quinze minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção até 80°C. Adicionou-se rapidamente trimetilsililacetileno (1,5 ml, 14 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção a 80°C durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Retomou-se a mistura de produto impuro em

diclorometano e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica e purificou-se o produto impuro por cromatografia através de gel de sílica (malha 230-400), efectuando a eluição com 1% de MeOH/98% de CH₂Cl₂, para se obter **A450.2** (682 mg, rendimento de 75%). $M+H^+ = 261,28$. ¹H NMR (400 MHz) MEOD δ 8,08 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 0,23 (s, 9H).

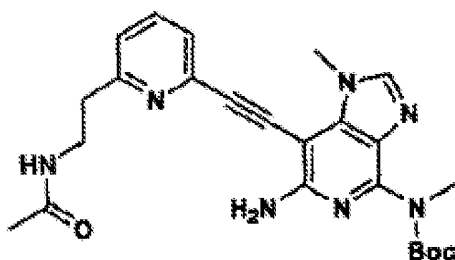
A450.3: N-(2-(6-etinilpiridin-2-il)-etil)-acetamida



A450.3

Adicionou-se carbonato de potássio anidro (36 mg, 0,26 mmol) a uma solução de **A450.2** (682 mg, 2,6 mmol) em 10 mL de metanol anidro. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante quinze minutos e depois filtrou-se. Concentrou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica. Purificou-se a mistura de produto impuro por cromatografia através de gel de sílica (malha 230-400), efectuando a eluição com 2,5% de MeOH/98% de CH₂Cl₂, para se obter **A450.3** com o aspecto de um sólido esbranquiçado (220 mg, rendimento de 55%). $M+H^+ = 189,16$. ¹H NMR (400 MHz) MEOD δ 8,15 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 4,57 (s, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 1,90 (s, 3H).

A450.4: 7-((6-(2-acetamidoetil)-piridin-2-il)-etinil)-6-amino-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



A450.4

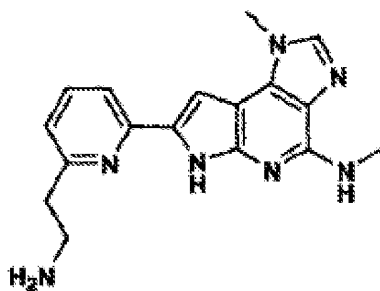
Preparou-se uma mistura de **A1.12** (604 mg, 1,5 mmol), diclorobistrifenilfosfina de paládio (72 mg, 0,11 mmol), iodeto de cobre (21 mg, 0,11 mmol) e diisopropilamina (0,5 mL, 3,7 mol) em 5 mL de DMF e desgaseificou-se fazendo borbulhar azoto através da mistura durante trinta minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção até 80°C. Adicionou-se rapidamente **A450.3** (353 mg, 1,88 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção a 80°C durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Retomou-se a mistura de produto impuro em diclorometano e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica e submeteu-se a mistura de produto impuro a cromatografia através de gel de sílica (malha 230-400), efectuando a eluição com 2% de MeOH/98% de CH₂Cl₂, para se obter **A450.4** (247 mg, rendimento de 53%). M+H⁺ = 464,30.

A450.5: N-[2-[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-etil]-acetamida

Dissolveu-se **A450.4** (147 mg, 0,30 mmol) em DMA (5 mL) e aqueceu-se a solução até 77°C. Adicionou-se rapidamente um equivalente de t-butóxido de potássio 1,0 M em THF (0,3 mL, 0,30 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção a 70°C durante trinta minutos. Adicionou-se rapidamente um segundo equivalente de t-butóxido de potássio 1,0 M em THF (0,3 mL, 0,30 mmol) e agitou-se a mistura de reacção durante mais trinta minutos. Concentrou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo de produto impuro por cromatografia através de gel de sílica (malha 230-400), efectuando a eluição com 2%-5% de MeOH/CH₂Cl₂, para se obter o intermediário protegido com Boc, 7-(6-(2-acetamidoetil)-piridin-2-il)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo, com o aspecto de um sólido esbranquiçado (76 mg, rendimento de 52%). Dissolveu-se o sólido em cloreto de metileno (0,5 mL), adicionou-se ácido trifluoroacético (0,5 mL) e agitou-se a mistura de reacção durante 0,25 hora. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida para se obter **A450** (37 mg, 63%). $M+H^+ = 364,26$. ¹H NMR (400 MHz) MEOD δ 8,14 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 1,94 (s, 3H).

Exemplo A451

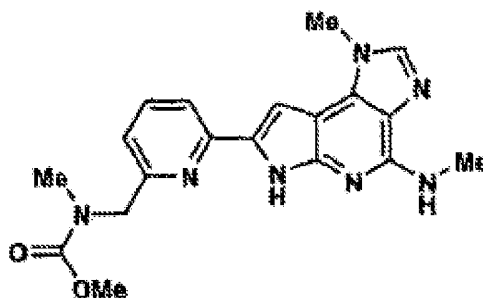
7-(6-(2-aminometil)-piridin-2-il)-N-1-dimetil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

**A451**

Dissolveu-se **A450** (24 mg, 0,05 mmol) em etanol (5 mL) e numa solução aquosa de HCl 6 N e aqueceu-se a solução a 80°C durante dezasseis horas. Concentrou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica para se obter o sal cloridrato com o aspecto de um sólido amarelo. Agitou-se o sólido numa mistura de uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio e de diclorometano durante 1 hora. Separou-se o extracto de diclorometano, secou-se (Na₂SO₄) e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter **A451** com o aspecto de um sólido amarelo (16 mg, 96%). $M+H^+$ = 322,31. ¹H NMR (400 MHz) MeOD δ 7,45 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,75 (m, 4H), 2,49 (s, 3H).

Exemplo A452

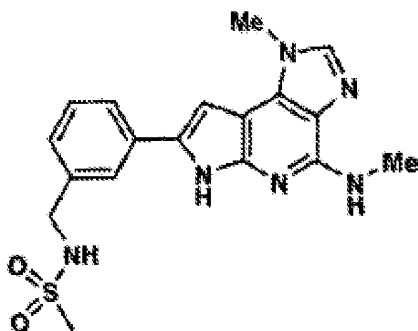
Éster metílico do ácido [[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metil-amino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-metil-carbâmico

**A452**

Preparou-se uma solução de **A247** (10,0 mg, 0,031 mmol), 1,1'-carbonildiimidazole (40,21 mg, 0,248 mmol) e trietilamina (21,6 μ L, 0,16 mmol) em DMF (1,0 mL) e aqueceu-se a 80°C durante 30 minutos. Depois de se arrefecer até à temperatura ambiente, removeu-se a DMF. Adicionou-se água (1,0 mL) e THF:EtOAc a 1:1 (2,0 mL), lavou-se a camada orgânica com água e com salmoura, secou-se (Na_2SO_4) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter 9,0 mg de M49,1 com o aspecto de um sólido brônzeo. HPLC (C): 100,0%, tempo de ret. 1,79 minutos, MS (D): $(\text{M}+\text{H})^+ = 416,41$; $(\text{M}-\text{H}) = 414,41$. Dissolveu-se o acilimidazole em dimetilamina (1,5 mL de uma solução a 2,0 M em MeOH) e aqueceu-se a 80°C durante 15 minutos. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o produto por HPLC preparativa de fase inversa para se obter **A452** com o aspecto de um sólido cor-de-laranja. HPLC (C): 99,14%, tempo de ret. 2,28 minutos, LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 380,26$.

Exemplo A453

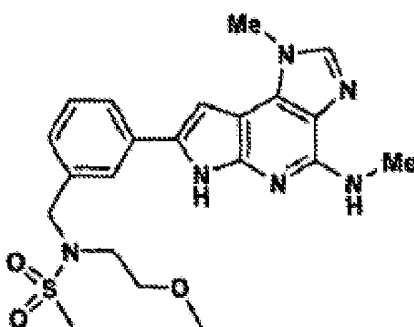
N-[[3-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-
pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-fenil]-metil]-metano-
sulfonamida

**A453**

Adicionou-se, num única porção, cloreto de metano-sulfonilo (18,3 mg, 0,16 mol) a **A3** (50 mg, 0,12 mmol) e trietilamina (18,7 mg, 0,19 mmol) em THF (2 mL), a 0°C e sob uma atmosfera de azoto. Deixou-se aquecer a mistura até à temperatura ambiente ao longo de 3 horas, depois extinguiu-se com água (1 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 10 mL). Secou-se os materiais orgânicos combinados (MgSO₄), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e tratou-se o resíduo com HCl 4 N em dioxano (2 mL). Depois de se agitar à temperatura ambiente durante 2 horas, evaporou-se a mistura sob uma pressão hipobárica. Colocou-se em suspensão o resíduo em metanol quente (1 mL) e depois filtrou-se para se obter **A453** (10 mg) com o aspecto de um sólido branco. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,33 minutos, $M+H^+ = 385,38$. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11,93 (s, 1H), 7,70 (s 1r., 1H), 7,63 (d, J=7,7Hz, 1H), 7,47 (t, J=6,2Hz, 1H), 7,29 (t, J=7,7Hz, 1H), 7,14-7,12 (m, 2H), 4,09 (d, J=6,1Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

Exemplo A454

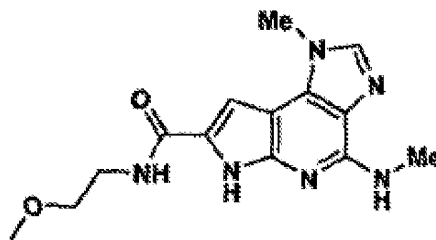
**N-[[3-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-
pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-fenil]-metil]-N-(2-metoxi-
etil)-metano-sulfonamida**

**A454**

Adicionou-se, de uma só vez, TMAD (9 mg, 0,052 mmol) a **A453** (25 mg, 0,052 mmol), 2-metoxietanol (4 mg, 0,052 mmol) e tributilfosfina (11 mg, 0,052 mmol) em DMF anidra (0,2 mL). Aqueceu-se a mistura de reacção até 140°C durante 10 minutos num microondas, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente, evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por HPLC preparativa para se obter **A454** (1 mg). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,64 minutos, $M+H^+ = 443,34$.

Exemplos A455

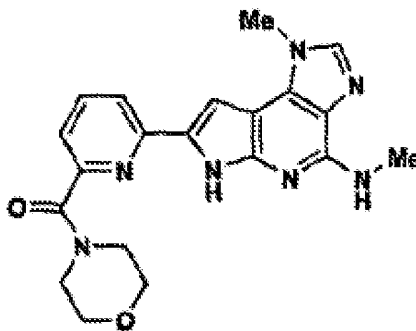
**1,6-Di-hidro-N-(2-metoxietil)-1-metil-4-(metilamino)-
imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-7-carboxamida**

**A455**

Adicionou-se, de uma só vez, EDC (8,2 mg, 0,065 mmol) a uma mistura do ácido **A168.1** (10 mg, 0,029 mmol), HOBT (4 mg, 0,05 mmol) e DIPEA (0,06 mL) em acetonitrilo anidro (0,5 mL), manteve-se a mistura resultante sob agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos e depois adicionou-se 2-metoxietilamina (4 mg, 0,05 mmol). Aqueceu-se a mistura de um dia para o outro a 80°C, num recipiente equipado com uma rolha com rosca, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente, evaporou-se sob uma pressão hipobárica e tratou-se com HCl 4 N em dioxano (2 mL). Depois de se manter sob agitação durante 2 horas, purificou-se a mistura por HPLC preparativa para se obter **A455** (5,6 mg, 98%). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 0,98 minuto, $M+H^+ = 303,30$.

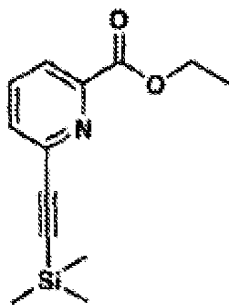
Exemplo A456

4-[[6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-carbonil]-morfolina



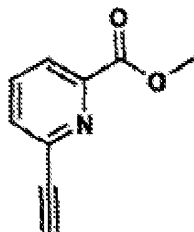
A456

A456.1: éster etílico do ácido 6-trimetilsilaniletinil-piridina-2-carboxílico

**A456.1**

Adicionou-se, gota a gota, TMS-acetileno (1,36 mL, 9,61 mmol) ao éster etílico de 2-bromo-5-carboxipiridina (2,0 g, 8,73 mmol), CuI (83 mg, 0,44 mmol) e dicloro-bistrifenilfosfina de paládio (400 mg, 0,58 mmol) em trietilamina (30 mL), à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 1 hora e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Adicionou-se éter dietílico (50 mL) ao resíduo e filtrou-se a massa. Evaporou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica para se obter o produto impuro **A456.1** (2,68 g), o qual foi utilizado imediatamente sem mais purificação.

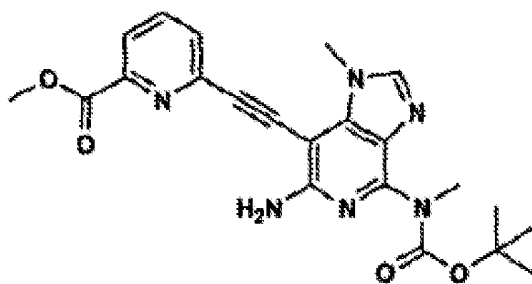
A456.2: éster metílico do ácido 6-etinil-piridina-2-carboxílico

**A456.2**

Adicionou-se, de uma só vez, uma solução de hidróxido de potássio (1 grânulo dissolvido em 1 mL de água) a **A456.1**

(2,68 g) em metanol anidro (30 mL). Depois de se agitar à temperatura ambiente durante 1 hora, evaporou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica e adicionou-se éter dietílico (50 mL) ao resíduo. Filtrou-se a massa para se obter **A446.2** (1,38 g), com o aspecto de um pó castanho, o qual foi utilizado imediatamente sem mais purificação. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 0,93 minuto, $M+H^+ = 162,12$.

A456.3: éster metílico do ácido 6-[6-amino-4-(terc-butoxi-carbonil-metil-amino)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-iletinil]-piridina-2-carboxílico

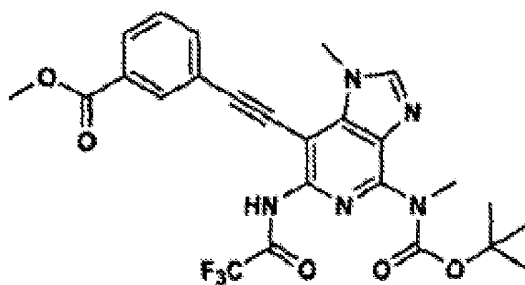


A456.3

Adicionou-se individualmente **A1.12** (2,0 g, 4,96 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (232 mg, 0,3 mmol), **A456.2** (2,91 g, 19,85 mmol) e trietilamina (18 mL) a N,N-dimetilformamida (20 mL) e fez-se borbulhar azoto através da mistura resultante durante 5 minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção a 90°C durante 1 hora, sob uma atmosfera de azoto, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se o solvente sob uma pressão hipobárica. Adicionou-se água (50 mL) ao resíduo, submeteu-se a mistura a ultra-sons durante 10 minutos e depois filtrou-se. Purificou-se o sólido (6 g) em coluna, utilizando como eluente 10% de MeOH em diclorometano, para se obter 2,55 g

(100%) de **A456.3** com o aspecto de um sólido escuro. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,53 minutos, $M+H^+ = 437,33$.

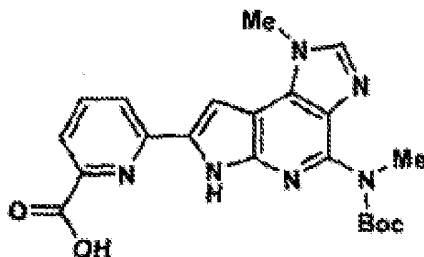
A456.4: éster metílico do ácido 6-4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-1-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-iletinil]-piridina-2-carboxílico



A456.4

Adicionou-se, gota a gota, anidrido trifluoroacético (1,63 mL, 11,70 mmol), ao longo de 5 minutos, a uma solução arrefecida (0°C) de **A456.3** (2,55 g, 5,85 mmol) e trietilamina (2,5 mL, 17,55 mmol) em THF (50 mL), sob uma atmosfera de azoto. Decorridos 10 minutos, removeu-se o banho de arrefecimento, manteve-se a mistura de reacção sob agitação à temperatura ambiente durante 1 hora e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Retomou-se o resíduo em diclorometano (50 mL) e lavou-se com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (25 mL). Separou-se a camada orgânica, secou-se (MgSO₄) e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o produto impuro **A456.4**, o qual foi utilizado imediatamente sem mais purificação (2,78 g). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,67 minutos, $M+H^+ = 533,27$.

A456.5: ácido 6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(N-metil-terc-butoxi-carbonilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridina-carboxílico



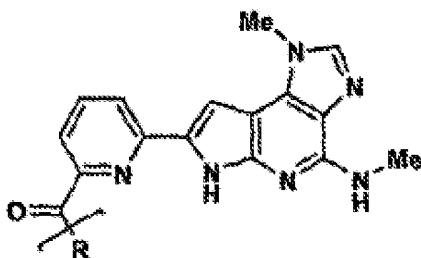
A456.5

Adicionou-se, individualmente e numa única porção, carbonato de potássio (250 mg, 1,79 mmol) e diclorobistrifenilfosfina (68 mg, 0,097 mmol) a uma solução de **A456.4** (0,86 g, 1,62 mmol) em dimetilacetamida (20 mL), à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura de reacção até 130°C durante 1 hora, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Repartiu-se o resíduo entre água (30 mL) e acetato de etilo (50 mL). Secou-se a camada orgânica separada (MgSO₄), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna, utilizando 5% de MeOH in acetato de etilo, para se obter o éster de azaindole (258 mg). Purificou-se a camada aquosa por HPLC preparativa para se obter o ácido carboxílico **A456.5** desejado (220 mg). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,44 minutos, M+H⁺ = 423,31. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12,88 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37-8,35 (m, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

A456.6: 4-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-piridinil]-carbonil]-morfolina

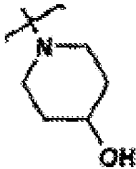
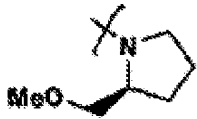
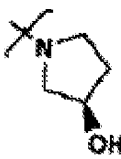
Adicionou-se de uma só vez, BOP-Cl (111 mg, 0,44 mmol) a uma mistura de **A456.5** (20 mg, 0,048 mmol), morfolina (5 mg, 0,0521 mmol) e DIPEA (0,06 mL) em DMF anidra (0,5 mL) e manteve-se a mistura resultante sob agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos, num recipiente com uma rolha de rosca, depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica e tratou-se com HCl 4 N em dioxano (2 mL). Depois de se manter sob agitação durante 2 horas, purificou-se a mistura por HPLC preparativa para se obter **A456** (10 mg, 98%). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,78 minutos, $M+H^+ = 392,18$.

Exemplos A457-



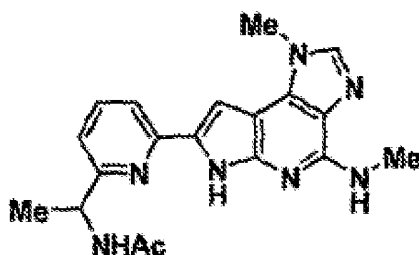
Os compostos do quadro 16 foram preparados de um modo idêntico ao descrito para **A456**, partindo do composto **A456.5** e utilizando a amina adequada.

Quadro A16

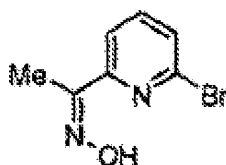
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A457		1-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-carbonil]-4-piperidinol	1,62	406,19
A458		(2R)-1-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-carbonil]-2-(metoximetil)-pirrolidina	1,53	420,40
A459		(3R)-1-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-carbonil]-3-pirrolidinol	1,28	392,35
A460		N-ciclopropil-6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridina-carboxamida	1,82	362,34

Exemplo A461

N-[1-[6-1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-etil]-acetamida

**A461**

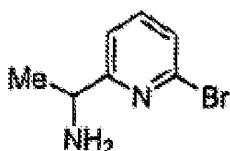
A461.1: oxima de (Z)-1-(6-bromopiridin-2-il)-etanona

**A462.1**

Preparou-se uma mistura de 2-acetil-6-bromopiridina (comercialmente disponível) (1,00 g, 5,00 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (0,694 g, 10,0 mmol) em piridina (6 mL) e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, diluiu-se o resíduo com diclorometano, lavou-se com água e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão reduzida para se obter um rendimento quantitativo de **A461.1** com o aspecto de um sólido branco. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 1,95 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M⁺ = 215 e 217,05.

Preparação alternativa de A461.1

Preparou-se uma mistura de 2-acetil-6-bromopiridina (10,0 g, 0,050 mol) e cloridrato de hidroxilamina (6,90 g, 0,10 mol) em piridina (50 mL) e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, diluiu-se o resíduo com acetato de etilo (200 mL), lavou-se com água (100 mL) e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão reduzida para se obter 10,75 g de **A461.1** com o aspecto de um sólido esbranquiçado.

A461.2: 1-(6-bromopiridin-2-il)-etanamina**A461.2**

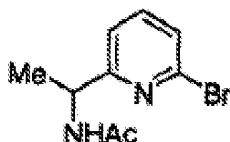
A uma solução de **A461.1** (1,08 g, 5,00 mmol) em ácido trifluoroacético (8 mL) adicionou-se, lentamente e em pequenas porções, pó de zinco (1,96 g, 30,0 mmol). Depois de se completar a adição, agitou-se a mistura de reacção durante 30 minutos. Verteu-se cuidadosamente a mistura sobre uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (68 mL) e diclorometano (34 mL), arrefecida em banho de gelo. Filtrou-se a mistura resultante sob pressão reduzida, recolheu-se a camada orgânica, lavou-se com água e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão reduzida para se obter 0,738 g (74%) de **A461.2** com o aspecto de um óleo amarelo. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 0,667 minuto. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A =

10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS $M^{+1} = 201,09$ e 203,09.

Preparação alternativa de A461,2

A uma suspensão agitada de **A461.1** (10,75 g, 0,050 mol) em ácido acético (200 mL) e água (100 mL) adicionou-se, lenta e progressivamente, pó de zinco (11,0 g, 0,170 mol), ao longo de 1 hora. Filtrou-se a mistura de reacção através de Celite e concentrou-se sob pressão reduzida. Neutralizou-se o resíduo com uma solução aquosa de hidróxido de amónio a 25% e extraiu-se com diclorometano (3 x 100 mL). Combinou-se as camadas orgânicas, lavou-se com salmoura e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão reduzida para se obter 9,90 g (98%) de **A461.2** com o aspecto de um óleo acastanhado.

A461.3: N-1-(6-bromopiridin-2-il)-etil)-acetamida



A461.3

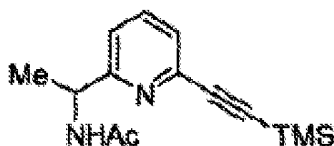
Preparou-se uma mistura de **A461.2** (0,738 g, 3,67 mmol), anidrido acético (0,74 mL) e piridina (0,74 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 3 horas. Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida, diluiu-se o resíduo com diclorometano, lavou-se com água e com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob

pressão reduzida e depois purificou-se por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura de metanol em diclorometano (1% - 2,5% - 5%), para se obter **A461.3** (0,474 g, 53%) com o aspecto de um óleo amarelo viscoso. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 1,29 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M⁺¹ = 243 e 245,04.

Preparação alternativa de A461,3

Preparou-se uma mistura de **A461.2** (9,90 g, 0,050 mol), anidrido acético (6 mL) e piridina (10 mL) em tetra-hidrofurano anidro (50 mL) e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Diluiu-se a mistura de reacção com acetato de etilo (200 mL), lavou-se com água (100 mL) e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão reduzida para se obter **A461.3** (12,03 g, 98%) com o aspecto de um óleo amarelo viscoso.

A461.4: N-(1-(6-((trimetilsilil)-etiniz)-piridin-2-il)-etilacetamida



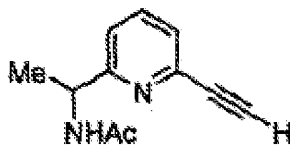
A461.4

Preparou-se uma mistura de **A461.3** (0,474 g, 1,95 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio II (0,082 g, 0,117 mmol) e iodeto de cobre (0,019 g, 0,098 mmol) em dimetilformamida anidra (8 mL) e desgaseificou-se sob uma

atmosfera de azoto. Adicionou-se à mistura o acetileno (0,413 mL, 2,92 mmol) e trietilamina (1,36 mL, 9,75 mmol), agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 10 minutos e depois aqueceu-se a 75°C durante 3 horas. Filtrou-se a mistura de reacção através de uma camada de Celite coberta na parte superior com uma camada de gel de sílica e enxaguou-se a camada com diclorometano. Concentrou-se sob pressão reduzida e depois purificou-se por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura a 5% de metanol em diclorometano, para se obter 0,365 g (70%) de **A461.4** com o aspecto de um óleo viscoso castanho claro. Por HPLC, o produto apresentava um tempo de retenção = 2,69 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS $M^{+1} = 261,28$.

Preparação alternativa de A461.4

A uma mistura de **A461.3** (10,0 g, 0,041 mol), dicloro-bis(trifenilfosfina)-paládio II (1,43 g, 2,00 mmol), iodeto de cobre (0,390 g, 2,00 mmol) e diisopropilamina (57 mL, 0,41 mol) em dimetilformamida anidra (57 mL), desgaseificada sob uma atmosfera de azoto a 77°C, adicionou-se trimetilacetileno (7,0 mL, 0,062 mol). Agitou-se a mistura de reacção a 77°C durante 1 hora, arrefeceu-se até à temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se sob pressão reduzida e depois purificou-se por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura de metanol em diclorometano (0% - 1%), para se obter 6,66 g (96%) de **A461.4** com o aspecto de um óleo viscoso cor-de-laranja.

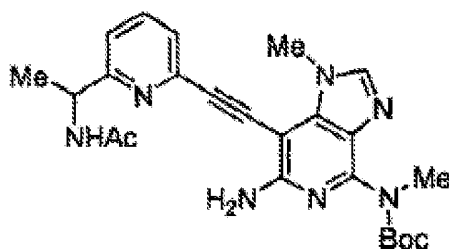
A461.5: N-(1-(6-etinilpiridin-2-il)-etil)-acetamida**A461.5**

Preparou-se uma mistura de **A461.4** (0,356 g, 1,37 mmol) e carbonato de potássio (0,020 g, 0,144 mmol) em metanol (3 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 80 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura de metanol em diclorometano (1%-5%), para se obter 0,167 g (64%) de **A461.5** com o aspecto de um sólido vermelho amarelado. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 0,807 minuto. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS $M^{+1} = 189,18$.

Preparação alternativa de A461.5

Preparou-se uma mistura de **A461.4** (6,66 g, 0,026 mol) e carbonato de potássio (0,350 g, 2,60 mmol) em metanol anidro (52 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 15 minutos. Filtrou-se a mistura de reacção, concentrou-se sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura de metanol em diclorometano (0%-2%), para se obter 3,70 g (70%) de **A461.5** com o aspecto de um óleo viscoso cor-de-laranja.

A461.6: 7-((6-(1-acetamidoetil)-piridin-2-il)-etinil)-6-amino-1-metil-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



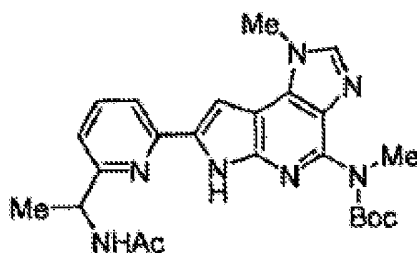
A461.6

Preparou-se uma mistura de **A461.5** (0,167 g, 0,887 mmol), **A1.12** (0,311 g, 0,771 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio II (0,032 g, 0,046 mmol), iodeto de cobre(I) (0,007 g, 0,039 mmol) e trietilamina (0,540 mL, 3,86 mmol) em dimetilformamida anidra (3 mL) e desgaseificou-se com azoto. Submergiu-se a mistura de reacção num banho de óleo a 80°C e agitou-se durante 45 minutos. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura de metanol em diclorometano (1%-10%), para se obter 0,271 g (76%) de **A461.6** com o aspecto de um sólido cor-de-laranja claro. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 2,27 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M⁺¹ = 464,34.

Preparação alternativa de A461.6

Preparou-se uma mistura de **A1.12** (4,03 g, 0,010 mol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio II (0,35 g, 5,00 mmol), iodeto de cobre(I) (0,095 g, 5,00 mmol) e diisopropilamina (21 mL, 0,150 mmol) em dimetilformamida anidra (21 mL), desgaseificou-se com azoto e aqueceu-se a 77°C. Adicionou-se o acetileno **A461.5** (2,82 mL, 0,015 mol) em 5 mL de dimetilformamida anidra e agitou-se a mistura de reacção a 77°C durante 60 minutos. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura de metanol em diclorometano (0%-2,5%), para se obter 5,42 g de produto impuro com o aspecto de um sólido castanho. Dissolveu-se este composto em 10 mL de diclorometano e depois transferiu-se com o auxílio de uma pipeta para 100 mL of éter dietílico, sob agitação. Filtrou-se a suspensão e secou-se para se obter 4,50 g (97%) de **A461.6** com o aspecto de um sólido brônzeo.

A461.7: 7-(6-il-acetamidoetil)-piridin-2-il)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



A461.7

A uma solução de **A461.6** (2,09 g, 0,451 mmol) em dimetilacetamida anidra (2,5 mL), sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se uma solução de terc-butóxido de

potássio 1,0 M em tetra-hidrofurano (0,50 mL, 0,496 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção durante 20 minutos. Adicionou-se mais 0,50 mL e agitou-se a mistura de reacção durante mais 10 minutos. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura de 5% de metanol em diclorometano, para se obter 0,125 g (60%) de **A461.7** com o aspecto de um sólido amarelo. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 2,41 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS $M^{+1} = 464,34$.

Preparação alternativa de A461.7

Preparou-se uma solução de **A61.6** (4,00 g, 9,00 mmol) em dimetilacetamida anidra (20 mL) e agitou-se sob uma corrente de azoto durante 20 minutos. Submergiu-se a mistura de reacção num banho de óleo a 80°C e agitou-se durante 5 minutos. Adicionou-se uma solução de terc-butóxido de potássio 1,0 M em tetra-hidrofurano (10,0 mL, 10,0 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção durante 15 minutos. Efectuou-se uma segunda adição de terc-butóxido de potássio (solução 1 M em THF, 10,0 mL), agitou-se a mistura de reacção durante mais 15 minutos, arrefeceu-se até à temperatura ambiente e extinguiu-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (50 mL). Extraiu-se a mistura aquosa com diclorometano (3 x 100 mL), combinou-se as camadas orgânicas e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura de metanol em diclorometano

(1%-2,5%), para se obter 3,60 g (85%) de **A461.7** com o aspecto de um sólido amarelo.

A461, 8: N-[1-[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il-2-piridinil]-etil]-acetamida

Preparou-se uma solução de **A461.7** (0,123 g, 0,265 mmol) em ácido trifluoroacético (4,5 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 30 minutos. Removeu-se o ácido trifluoroacético sob pressão reduzida, diluiu-se o resíduo com diclorometano, lavou-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão reduzida para se obter 0,90 g (94%) de **A461** com o aspecto de um sólido amarelo. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 2,01 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M⁺ = 364,31. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ p.p.m. 1,36 (d, J=6,60 Hz, 3H) 1,94 (s, 3H) 2,99 (d, J=4,40 Hz, 3H) 4,03 (s, 3H) 5,01 - 5,07 (m, 1H) 6,67 (d, J=4,40 Hz, 1H) 7,05 (d, J=7,15 Hz, 1H) 7,33 (d, J=2,20 Hz, 1H) 7,66 - 7,72 (m, 2H) 7,90 (s, 1H) 8,53 (d, J=8,80 Hz, 1H) 11,75 (s, 1H).

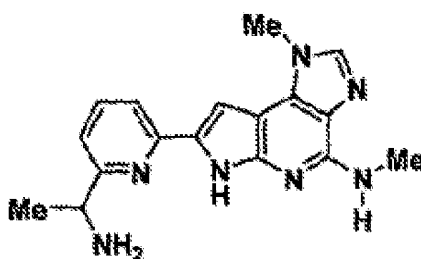
Exemplo A462 e exemplo A463

Separou-se o composto **A461** (50 mg) utilizando uma coluna 'ChiralPAK AD', 250 x 4,6 mm, 10 μ (CO₂/IPA com 0,1% de dietilamina - 70/30 a 100 Bar; 35°C; 2 mL/minuto). O enantiómero A (de eluição mais rápida) **A462** apresentou um tempo de retenção para HPLC quiral = 7,02 minutos. (99,687% e.e.). O enantiómero B (de eluição mais lenta) **A463**

apresentou um tempo de retenção para HPLC quiral = 9,56 minutos. (99,655% e.e.) - [Coluna: 'ChiralPAK AD', 250 x 4,6 mm, 10 μ (CO₂/IPA com 0,1% de dietilamina - 70/30 a 100 Bar; 35°C; 2 mL/minuto)].

Exemplo A464

7-[6-(1-Aminoetil)-2-piridinil]-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina



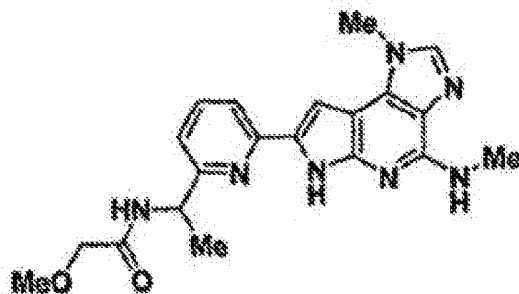
A464

Preparou-se uma solução homogênea de **A461** (0,012 g 0,033 mmol) em ácido clorídrico concentrado (1,5 mL) e aqueceu-se num microondas a 150°C durante 30 minutos. Removeu-se o ácido clorídrico sob pressão reduzida, diluiu-se o resíduo com diclorometano, neutralizou-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão reduzida e depois purificou-se por cromatografia através de gel de sílica, utilizando uma mistura de 10% de metanol em diclorometano (+05% de NH₄OH), para se obter 10,0 mg (91%) de **A464** com o aspecto de um sólido amarelo. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 1,95 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M⁺ = 322,30. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ p.p.m. 1,46 (d,

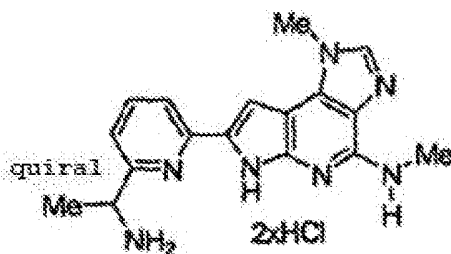
J=6,60 Hz, 3H) 1,79 (s 1r, 2H) 3,19 (d, J=4,95 Hz, 3H) 4,03 (s, 3H) 4,10 (d, J=6,60 Hz, 1H) 5,54 (d, J=4,95 Hz, 1H) 7,00 (s, 1H) 7,02 (d, J=7,70 Hz, 1H) 7,50 (d, J=7,70 Hz, 1H) 7,56 - 7,60 (m, 2H) 9,87 (s, 1H).

Exemplo A465

N-[1-[6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-etil]-2-metoxi-acetamida quiral, estereoquímica absoluta não determinada



A465



A465.1: 7-[6-(1-aminoetil)-2-piridinil]-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

Preparou-se uma solução do enantiômero **A463** (0,021 g, 0,058 mmol), etanol absoluto (2,5 mL) e ácido clorídrico concentrado (2,5 mL) e aqueceu-se a 55°C de um dia para o outro. Por análise por HPLC e LC/MS, verificou-se que ainda estava presente material de partida. Concentrou-se o

resíduo sob pressão reduzida e submeteu-se novamente às condições de reacção. Agitou-se a mistura de reacção a 55°C durante 2,5 dias, período esse ao fim do qual a reacção estava completa. Concentrou-se sob pressão reduzida para se obter um rendimento quantitativo do sal bicloridrato de **A465.1** com o aspecto de um sólido cor-de-laranja claro. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 1,48 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M⁺¹ = 322,31.

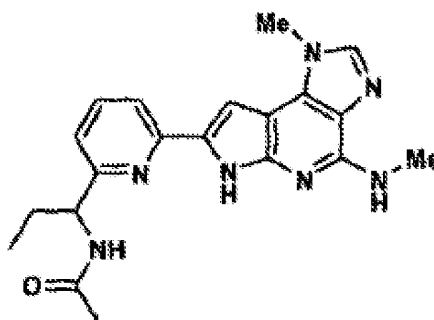
A465.2: N-[1-[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridina]-etil]-2-metoxi-acetamida

Preparou-se uma mistura de **A465.1** (0,023 g, 0,58 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,012 g, 0,087 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (0,017 g, 0,087 mmol) e diisopropiletilamina (0,060 mL, 0,347 mmol) em dimetilformamida anidra (2,5 mL) e adicionou-se ácido metoxiacético (0,0066 mL, 0,087 mmol). Aqueceu-se a mistura de reacção homogénea a 75°C durante 1 hora. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, diluiu-se o resíduo com diclorometano, lavou-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se sob pressão e purificou-se por cromatografia rápida através de gel de sílica, utilizando uma mistura de 5% de metanol em diclorometano, para se obter 0,019 g (83%) de **A465** com o aspecto de um sólido brônzeo claro. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 2,08 minutos. (Coluna:

'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,1% de TFA) e LC/MS M⁺ = 394,36. ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ p.p.m. 1,42 (d, J=6,60 Hz, 3H) 2,98 (d, J=4,40 Hz, 3H) 3,34 (s, 3H) 3,86 - 3,94 (m, 2H) 4,02 (s, 3H) 5,05 - 5,11 (m, 1H) 6,69 (d, J=4,40 Hz, 1H) 7,07 (d, J=7,15 Hz, 1H) 7,31 (s, 1H) 7,67 - 7,74 (m, 2H) 7,90 (s, 1H) 8,47 (d, J=8,25 Hz, 1H) 11,79 (s, 1H)

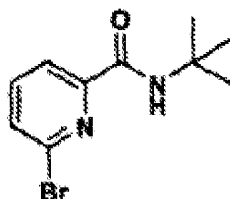
Exemplo A466

N-[1-[6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-propil]-acetamida



A466

A446.1: terc-butilamida do ácido 6-bromo-piridina-2-carboxílico

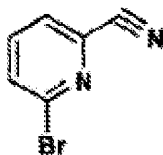


A466.1

Adicionou-se, gota a gota e ao longo de 1 hora, 2,6-dibromopiridina (40 g, 170 mmol) em THF (200 mL) a uma

solução arrefecida (-78°C) de n-butil-lítio (2,0 M em pentano, 85 mL, 170 mmol) em THF (100 mL), sob uma atmosfera de azoto. Manteve-se a mistura sob agitação durante mais 15 minutos e depois adicionou-se, gota a gota, isocianato de terc-butilo, ao longo de 5 minutos. Deixou-se aquecer lentamente a mistura de reacção até à temperatura ambiente de um dia para o outro, depois extinguiu-se com uma solução saturada de cloreto de amónio (200 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 100 mL). Secou-se os materiais orgânicos combinados (MgSO_4) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o produto impuro **A466.1** (42,4 g) com o aspecto de um óleo castanho escuro, o qual foi utilizado imediatamente sem mais purificação. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,76 minutos, $\text{M}+\text{H}^+ = 203,08$.

A466.2: 6-bromo-piridina-2-carbonitrilo

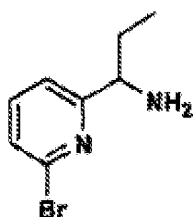


A466.2

Adicionou-se, numa única porção, cloreto de tionilo (10 mL, 138 mmol) à amida **A466.1** (1,07 g, 4,18 mmol), à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura resultante até 85°C durante 1 hora, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Alcalinizou-se o resíduo até um valor de pH 14 utilizando uma solução de hidróxido de sódio (5 M, 20 mL). Extraiu-se então esta fase aquosa com acetato de etilo (2 x 25 mL), secou-se os materiais orgânicos

combinados (MgSO_4), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, utilizando como eluente acetato de etilo, para se obter **A466.2** (0,5 g) com o aspecto de um sólido bege. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,02 minutos, $\text{M}+\text{H}^+ = 185,06$.

A466.3: 1-(6-bromo-piridin-2-il)-propilamina

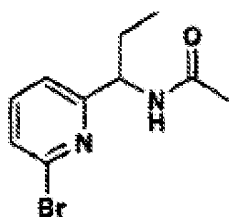


A466.3

Adicionou-se, gota a gota, brometo de etil-magnésio (3,0 mL, 3,0 mmol), ao longo de 10 minutos, a uma solução de piridina-nitrilo **A466.2** (500 mg, 2,75 mmol) em THF (5 mL), à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto. Depois de se agitar durante 30 minutos à temperatura ambiente, arrefeceu-se então a mistura de reacção até 0°C e adicionou-se metanol anidro (2,75 mL) e depois boro-hidreto de sódio (115 mg, 3,0 mmol). Deixou-se aquecer a mistura até à temperatura ambiente ao longo de 1 hora, depois extinguiu-se com uma solução saturada de cloreto de amónio (10 mL) e agitou-se de um dia para o outro à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura com água (20 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 30 mL). Secou-se os materiais orgânicos combinados (MgSO_4), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna, utilizando 10% de MeOH em acetato de etilo como eluente, para se obter **A466.3** (237 mg). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm

(gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 0,87 minuto, $M+H^+ = 217,15$.

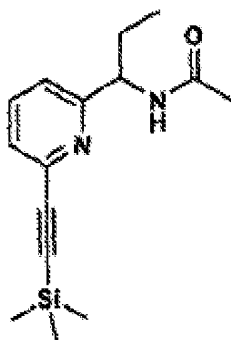
A466.4: N-[1-(6-bromo-piridin-2-il)-propil]-acetamida



A466.4

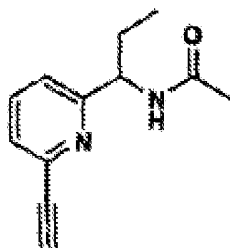
Adicionou-se, gota a gota, cloreto de acetilo (0,087 mL, 1,22 mol) a uma mistura da amina **A466.3** (237 mg, 1,11 mmol) e trietilamina (0,34 mL, 2,44 mmol) em THF (3 mL), a 0°C e sob uma atmosfera de azoto. Removeu-se o banho de arrefecimento e deixou-se aquecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente ao longo de 1 hora. Filtrou-se a mistura de reacção para remover o sal cloridrato de trietilamina e evaporou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica para se obter o produto impuro **A466.4** (299 mg), o qual foi utilizado imediatamente sem mais purificação. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,31 minutos, $M+H^+ = 259,16$.

A466.5: N-[1-(6-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-propil]-acetamida

**A466.5**

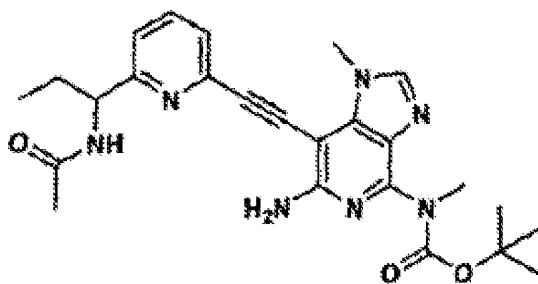
Adicionou-se, gota a gota, TMS-acetileno (0,21 mL, 1,46 mmol) a brometo de piridina **A466.4** (299 mg, 1,17 mmol), iodeto de cobre(I) (11 mg, 0,06 mmol) e diclorobistrifenilfosfina de paládio (55 mg, 0,078 mmol) em trietilamina (5 mL) e DMF (1 mL), à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura de reacção até 80°C durante 30 minutos, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Adicionou-se éter dietílico (20 mL) e filtrou-se o sal. Evaporou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna, utilizando como eluente acetato de etilo:hexano a 1:1, para se obter **A466.5** (250 mg). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,84 minutos, $M+H^+ = 275,32$.

A466.6: N-[1-(6-etinil-piridin-2-il)-propil]-acetamida

**A466.6**

Adicionou-se, numa única porção, hidróxido de sódio (2 N, 0,5 mL) a TMS-acetileno **A466.5** (250 mg) em THF (3 mL), à temperatura ambiente. Depois de se agitar durante 1 hora, diluiu-se a mistura de reacção com água (5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 15 mL). Secou-se os materiais orgânicos combinados (MgSO_4) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o produto impuro **A466.6** (141 mg, 77%), o qual foi utilizado imediatamente sem mais purificação. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 0,95 minuto, $\text{M}+\text{H}^+ = 203,26$.

A466.7: éster terc-butílico do ácido {7-[6-(1-acetilamino-propil)-piridin-2-iletinil]-6-amino-1-metil-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-yl}-metil-carbâmico

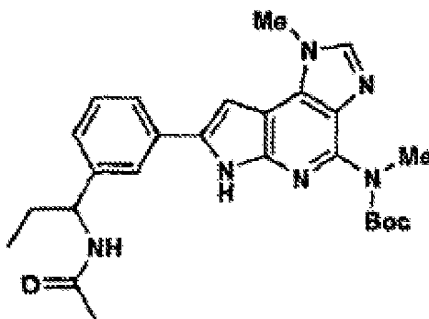


A466.7

Adicionou-se individualmente **A1.12** (225 mg, 0,56 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (26 mg, 0,037 mmol), **A466.6** (141 mg, 0,70 mmol) e trietilamina (2 mL) a N,N-dimetilformamida (2 mL) e fez-se borbulhar azoto através da mistura resultante durante 5 minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção a 80°C durante 1 hora, sob uma atmosfera de azoto, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se o solvente sob uma pressão hipobárica. Adicionou-se éter dietílico (10 mL) ao resíduo e filtrou-se. Evaporou-se o filtrado sob uma pressão

hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente 10% de MeOH em acetato de etilo, para se obter 172 mg de **A466.7**. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,47 minutos, $M+H^+ = 478,36$.

A466.8: N-[1-[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-propil]-acetamida



A466.8

Adicionou-se, gota a gota, terc-butóxido de potássio (1,0 M em THF, 0,9 mL, 0,9 mmol), ao longo de 2 minutos, a uma solução de **A466.7** (172 mg, 0,36 mol) em DMA (4 mL), à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura de reação até 90°C durante 1 hora, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, utilizando como eluente 5% de MeOH em acetato de etilo, para se obter **A466.8** (91 mg). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,58 minutos, $M+H^+ = 478,36$.

A466.9: N-[1-[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-propil]-acetamida

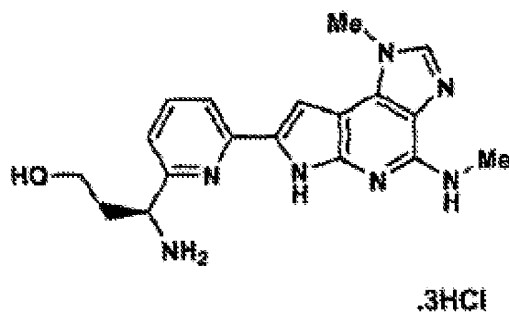
Adicionou-se, numa única porção, ácido trifluoroacético em diclorometano (solução a 20%, 5 mL) a **A466.8**, agitou-se a mistura de reacção resultante à temperatura ambiente durante 1 hora e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo (5 mL) e uma solução saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (5 mL). Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo (2 x 10 mL), secou-se os materiais orgânicos combinados (MgSO_4) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter **A466** (39 mg) com o aspecto de um pó brônzeo. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,47 minutos, $\text{M}+\text{H}^+ = 378,38$.

Exemplos A467 e A468

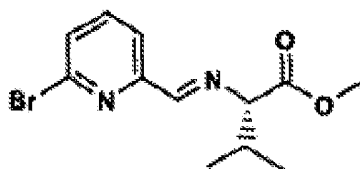
Efectuou-se a separação dos enantiómeros utilizando uma coluna 'chiracel AD', 4,6 x 250 mm, 10 μ , Hex/MeOH/EtOH/DEA = 75:12,5:12,5:0,1, para se obter o enantiómero 1 no instante $t = 9,26$ minutos e o enantiómero 2 no instante $t = 11,36$ minutos.

Exemplo A469

Tricloridrato de (γ S)- γ -amino-6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-metilamino]-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinapropanol

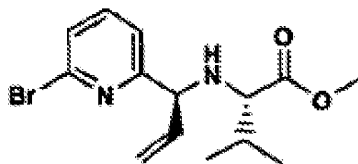


A469.1: éster metílico do ácido (S)-2-{[1-(6-bromo-piridin-2-il)-met-(E)-ilideno]-amino}-3-metil-butírico



Adicionou-se sequencialmente, numa única porção, sulfato de magnésio anidro (5,4 g), 6-bromopiridina-2-carboxaldeído (5,0 g, 26,9 mmol) e trietilamina (3,75 mL, 26,9 mmol) a uma solução arrefecida (0°C) de cloridrato do éster (L)-valina-metílico (4,51 g, 26,9 mmol) e deixou-se aquecer lentamente a mistura de reacção até à temperatura ambiente de um dia para o outro e sob uma atmosfera de azoto. Filtrou-se então a mistura, lavou-se com éter dietílico (100 mL) a massa resultante da filtração e evaporou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, utilizando como eluente hexano/acetato de etilo a 5:1, para se obter **A469.1** (7,1 g, 88%). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 0,86 minutos, $M+H^+ = 202,08$.

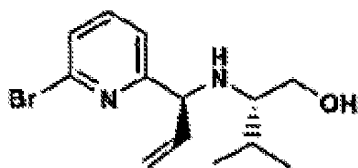
A469.2: éster metílico do ácido (S)-2-[(S)-1-(6-bromo-piridin-2-il)-alilamino]-3-metil-butírico



A469.2

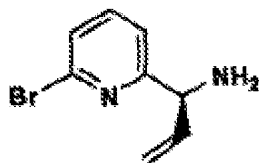
Adicionou-se dimetil-zinco (2,0 M em tolueno, 9,85 mL, 19,7 mmol) a THF anidro (10 mL), sob uma atmosfera de azoto, e arrefeceu-se a solução até -78°C . Adicionou-se então, gota a gota e ao longo de 10 minutos, brometo de vinil-magnésio (1,0 M em THF, 19,7 mL, 19,7 mol) e manteve-se a solução sob agitação a -78°C , sob uma atmosfera de azoto, durante 30 minutos. Adicionou-se então, gota a gota, uma solução da imina **A469.1** (5,87 g, 19,7 mol) em THF (10 mL) à solução de zincato, a -78°C durante 1 hora. Manteve-se a mistura de reacção resultante sob agitação durante mais 1 hora a -78°C , depois extinguiu-se com uma solução de hidrogeno-carbonato de sódio a 10% (100 mL) e aqueceu-se até à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura com água (50 mL) e extraiu-se com éter dietílico (2 x 200 mL). Secou-se então as fases orgânicas combinadas (MgSO_4) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter **A469.2** (6,35 g, 99%), o qual foi utilizado imediatamente sem mais purificação. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,21 minutos, $\text{M}+\text{H}^+ = 329,21$.

A469.3: (S)-2-[(S)-1-(6-bromo-piridin-2-il)-alilamino]-3-metil-butan-1-ol

**A469.3**

Ao longo de 30 minutos, adicionou-se, gota a gota, hidreto de alumínio-lítio (2,0 M em THF, 6,10 mL, 12,19 mmol) a uma solução arrefecida (-5°C) do éster **A469.2** (3,98 g, 12,19 mmol) em THF (40 mL), sob uma atmosfera de azoto. Manteve-se a mistura de reacção sob agitação durante 1 hora, depois extinguiu-se a 5°C com água (0,46 mL) e adicionou-se individualmente, gota a gota, uma solução de hidróxido de sódio a 15% (0,46 mL) e água (1,4 mL). Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente, depois filtrou-se e lavou-se com éter dietílico (30 mL). Lavou-se o filtrado com água (30 mL), secou-se a camada orgânica separada (MgSO_4), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna, utilizando como eluente hexano:acetato de etilo a 4:1, para se obter **A469.3** (2,68 g). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,13 minutos, $\text{M}+\text{H}^+ = 301,18$.

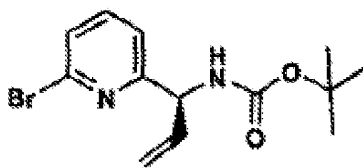
A469.4: (S)-1-(6-bromo-piridin-2-il)-alilamina

**A469.4**

Adicionou-se, individualmente e numa só porção, uma solução aquosa de metilamina a 40% (8,25 mL) e depois ácido periódico (5,63 g em 80 mL de água) a uma solução do álcool

A469.3 (2,04 g, 6,85 mmol) em metanol/THF (a 9:1 v/v, 80 mL). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 3 horas e depois adicionou-se água (90 mL). Removeu-se o metanol sob uma pressão hipobárica e extraiu-se o resíduo com éter dietílico (3 x 200 mL). Secou-se as camadas orgânicas combinadas (MgSO_4) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter **A469.4** (1,72 g), o qual foi utilizado imediatamente sem mais purificação. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 0,76 minutos, $\text{M}+\text{H}^+ = 215,10$.

A469.5: éster terc-butílico do ácido [(S)-1-(6-bromo-piridin-2-il)-alil]-carbâmico

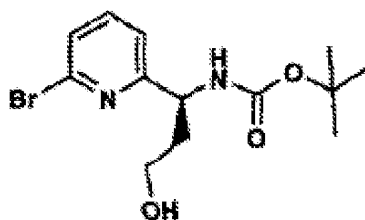


A469.5

Adicionou-se, individualmente e numa só porção, trietilamina (6,1 mL, 43,65 mmol) e anidrido BOC (2,0 g, 9,17 mmol) a uma solução arrefecida (0°C) da amina **A469.4** (1,72 g, 8,73 mmol) em diclorometano anidro (100 mL), sob uma atmosfera de azoto. Deixou-se aquecer lentamente a mistura de reacção até à temperatura ambiente de um dia para o outro e depois extinguiu-se com uma solução saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (50 mL). Secou-se a camada orgânica (MgSO_4) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter um resíduo impuro, o qual se purificou por cromatografia em coluna, utilizando como eluente hexano:acetato de etilo 10:1, para se obter **A469.5** (2,22 g,

86%). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 2,01 minutos, $M+H^+$ (-Boc) = 215,10.

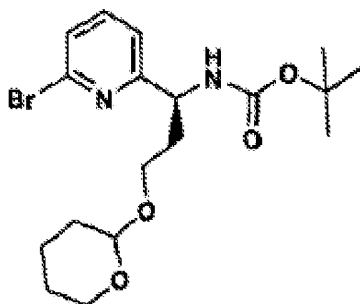
A469.6: éster terc-butílico do ácido [(S)-1-(6-bromopiridin-2-il)-3-hidroxi-propil]-carbâmico



A469.6

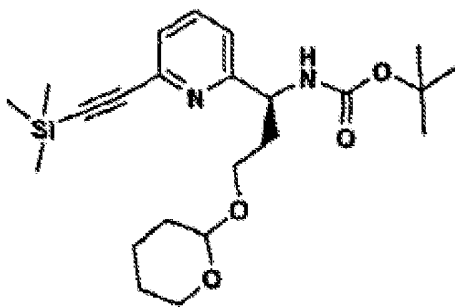
Adicionou-se, gota a gota, 9-BBN (0,5 M em THF, 6,75 mL), ao longo de 2 minutos, a uma solução de **A469.5** (1,0 g, 3,37 mmol) em THF (20 mL), à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto. Manteve-se a mistura de reacção sob agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, depois arrefeceu-se para 0°C e adicionou-se peróxido de hidrogénio (a 30%, 1,69 mL) e hidróxido de sódio (3 M, 1,69 mL). Aqueceu-se então a mistura até 50°C durante 1 hora e depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Separou-se a camada aquosa, extraiu-se com éter dietílico (2 x 30 mL), secou-se as camadas orgânicas combinadas ($MgSO_4$), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna, utilizando como eluente hexano/acetato de etilo a 2:1, para se obter **A469.6** (818 mg, 63%). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,51 minutos, $M+Na^+$ = 355,19.

A469.7: éster terc-butílico do ácido [(S)-1-(6-bromopiridin-2-il)-3-(tetra-hidro-pirano-2-iloxi)-propil]-carbâmico

**A469.7**

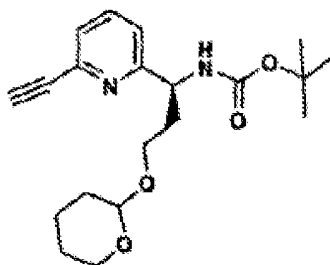
Adicionou-se, de uma só vez, mono-hidrato do ácido para-tolueno-sulfônico (116 mg, 0,61 mol) a uma solução do álcool **A469.6** (802 mg, 2,43 mmol) e di-hidropirano (0,23 mL, 2,55 mmol) em diclorometano (10 mL), a 0°C, sob uma atmosfera de azoto. Removeu-se o banho de arrefecimento, deixou-se aquecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente durante 2 horas e depois extinguiu-se com uma solução saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (10 mL). Secou-se a camada orgânica (MgSO₄) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter **A469.7** (1,12 g), o qual foi utilizado imediatamente sem mais purificação. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,88 minutos, M+Na⁺ = 439,19.

A469.8: éster terc-butílico do ácido [(S)-3-(tetra-hidropirano-2-iloxi)-1-(6-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-propil]-carbâmico

**A469.8**

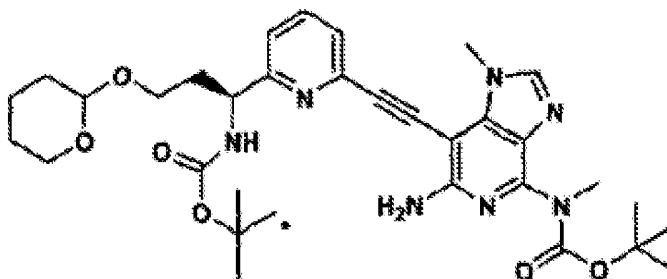
Adicionou-se, gota a gota, TMS-acetileno (0,98 mL, 6,91 mmol) a brometo de piridina **A469.7** (2,29 g, 5,53 mmol), CuI (53 mg, 0,28 mmol) e diclorobistrifenilfosfina de paládio (260 mg, 0,37 mmol) em trietilamina (30 mL), à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura de reacção até 80°C durante 30 minutos, arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Adicionou-se éter dietílico (20 mL) e filtrou-se o sal. Evaporou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica para se obter **A469.8** (2,50 g), o qual foi utilizado imediatamente sem mais purificação. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 2,12 minutos, $M+H^+ = 433,32$.

A469.9: éster terc-butílico do ácido [(S)-1-(6-etinil-piridin-2-il)-3-(tetra-hidro-pirano-2-iloxi)-propil]-carbâmico

**A469.9**

Adicionou-se, numa só porção, hidróxido de sódio (2 N, 5,8 mL) a **A469.8** (2,5 g, 5,79 mmol) em THF (50 mL), à temperatura ambiente. Depois de se agitar durante 1 hora, diluiu-se a mistura de reacção com água (20 mL) e extraiu-se com éter dietílico (2 x 30 mL). Secou-se os materiais orgânicos combinados (MgSO_4), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna, utilizando como eluente hexano/acetato de etilo a 2:1, para se obter **A469.9** (1,31 g). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,77 minutos, $\text{M}+\text{H}^+ = 361,34$.

A469.10: éster terc-butílico do ácido (6-amino-7-{6-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-3-(tetra-hidro-pirano-2-iloxi)-propil]-piridin-2-iletinil}-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]-piridina-4-il)-metil-carbâmico

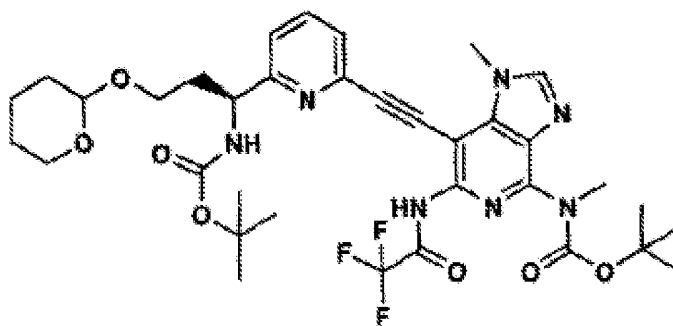


A469.10

Adicionou-se individualmente **A1.12** (484 mg, 1,2 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (56 mg, 0,08 mmol), **A469.9** (540 mg, 1,5 mmol) e trietilamina (4 mL) a N,N-dimetilformamida (2 mL) e fez-se borbulhar azoto através da mistura resultante durante 5 minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção a 75°C durante 3 horas, sob uma atmosfera de azoto, arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se o solvente sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o

resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente acetato de etilo/hexano a 2:1, para se obter 449 mg (59%) de **A469.10**. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,81 minutos, $M+H^+ = 636,40$.

A469.11: éster terc-butílico do ácido [7-{6-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-3-(tetra-hidro-pirano-2-iloxi)-propil]-piridin-2-iletinil}-1-metil-6-(2,2,2-trifluór-acetil-amino)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il]-metil-carbâmico

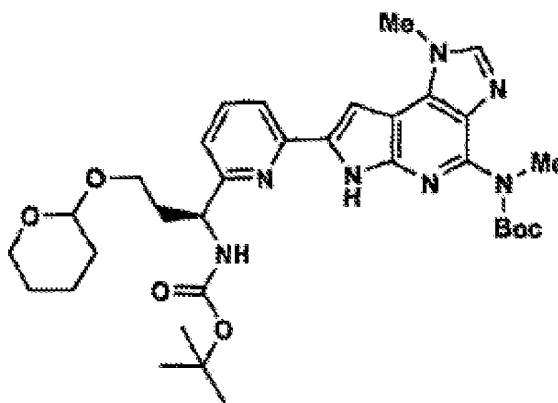


A469.11

Adicionou-se, gota a gota e ao longo de 5 minutos, anidrido trifluoroacético (0,185 mL, 1,33 mmol) a uma solução arrefecida (0°C) de **A469.10** (423 mg, 0,67 mmol) e trietilamina (0,28 mL, 2,00 mmol) em THF (10 mL), sob uma atmosfera de azoto. Removeu-se o banho de arrefecimento decorridos 10 minutos, manteve-se a mistura de reacção sob agitação à temperatura ambiente durante 1 hora e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Retomou-se o resíduo em diclorometano (50 mL) e lavou-se com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (25 mL). Separou-se a camada orgânica, secou-se ($MgSO_4$) e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o produto impuro **A469.11** (513 mg), o qual foi utilizado imediatamente sem

mais purificação. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,97 minutos, $M+H^+ = 732,34$.

A469.12: (S)-terc-butiloxicarbonilamino-6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridina-3-(tetra-hidropirano-2-il)-propanol



A469.12

Adicionou-se, individualmente e numa só porção, carbonato de potássio (107 mg, 0,772 mmol) e diclorobistrifenilfosfina-paládio (II) (30 mg, 0,042 mmol) a uma solução de **A469.11** (513 g, 0,7 mmol) em dimetilacetamida (8 mL), à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura de reacção até 120°C durante 2 horas, depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna, utilizando acetato de etilo:hexano a 2:1, para se obter **A469.12** (305 mg, 72% dos dois passos). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,87 minutos, $M+H^+ = 636,35$.

A469.13: (S)-amino-6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridina-propanol

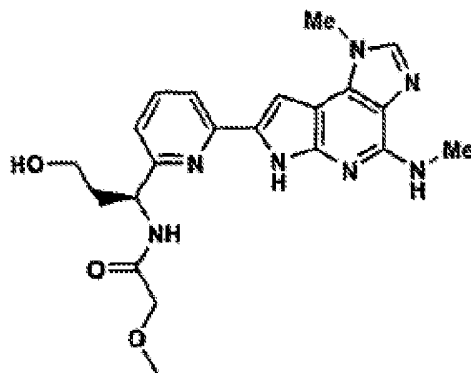
Adicionou-se, gota a gota, ácido clorídrico concentrado (assumindo 10 M, 0,44 mL, 4,36 mmol) a uma solução de **A469.12** (277 mg, 0,436 mmol) em THF (10 mL), agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 3 horas e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Adicionou-se éter dietílico (20 mL) ao resíduo e filtrou-se o sólido para se obter **A469** (194 mg, 88%). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,06 minutos, $M+H^+$ = 352,29.

Coluna: 'Chiralpak AD' 250 x 4,6 mm ID; 10 μ m
 Temperatura: 35°C
 Fase móvel: Hex/EtOH/DEA = 20:80:0,1
 Caudal: 1,0 mL/minuto
 Volume de injeção: 5 -15 μ L
 Detecção UV: 368 nm

Tempo de retenção = 12,3 minutos, 95,6% de excesso enantiomérico.

Exemplo A470

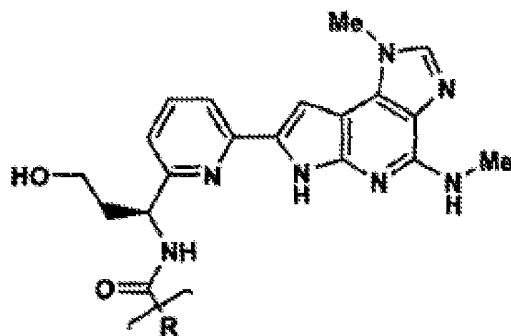
N-[(1S)-1-[6-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-3-hidroxi-propil]-2-metoxi-acetamida



A470

Adicionou-se, numa única porção, EDC (23 mg, 0,12 mmol) a uma mistura de ácido metoxiacético (11 mg, 0,12 mmol), HOBt (16 mg, 0,12 mmol) e DIPEA (0,041 mL) em DMF anidra (2 mL), manteve-se a mistura resultante sob agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos e depois adicionou-se **A469** (50 mg, 0,109 mmol). Aqueceu-se a mistura a 70°C durante 2 horas, num recipiente com uma rolha de rosca, arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo (5 mL) e água (2 mL). Ajustou-se o pH da camada aquosa separada até um valor de pH 7-8 e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 30 mL). Secou-se os materiais orgânicos combinados (MgSO_4), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna (5% de MeOH em EtOAc) para se obter **A470** (29 mg). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,13 minutos, $\text{M}+\text{H}^+ = 424,28$.

Os compostos do quadro **A17** foram preparados de um modo idêntico ao descrito para **A470**, fazendo reagir **A469** e o ácido carboxílico adequado.

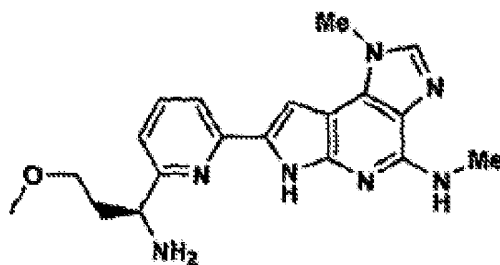


Quadro A17

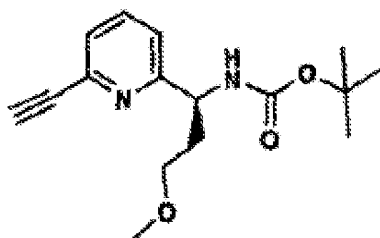
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A471	CH ₃ -	N-[(1S)-1-[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-3-hidroxipropil]-acetamida	1,11	394,30
A472		N-[(1S)-1-[6-[1,6-dixidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-3-hidroxipropil]-3-metoxi-propanamida	1,14	438,29

Exemplo A473

(S)-7-(6-(1-Amino-3-metoxipropil)-piridin-2-il)-N,1-dimetil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

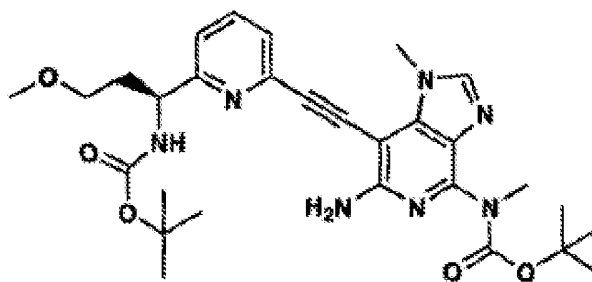
**A473**

A473.1: éster terc-butílico do ácido [(S)-1-(6-etinil-piridin-2-il)-3-metoxi-propil]-carbâmico

**A473.1**

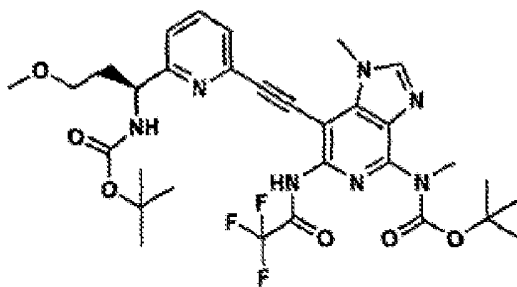
Adicionou-se, numa só porção, hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo, 80 mg, 1,99 mmol) a uma solução do álcool obtido a partir de **A469.9**, por tratamento com HCl 1 N (440 mg, 1,59mmol) em THF anidro (8 mL), arrefecido até 0°C sob uma atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura de reacção durante 10 minutos e depois adicionou-se, gota a gota, iodeto de metilo (0,10 mL, 1,67 mmol). Deixou-se aquecer lentamente a mistura de reacção até à temperatura ambiente de um dia para o outro, extinguiu-se com água (5 mL) e extraiu-se com éter dietílico (2 x 20 mL). Secou-se os materiais orgânicos combinados (MgSO₄), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna, utilizando hexano:acetato de etilo a 3:1, para se obter **A473.1** (205 mg). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,60 minutos, M+H⁺ = 291,27.

A473.2: éster terc-butílico do ácido {6-amino-7-[6-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxi-propil)-piridin-2-il-etinil]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il}-metil-carbâmico

**A473.2**

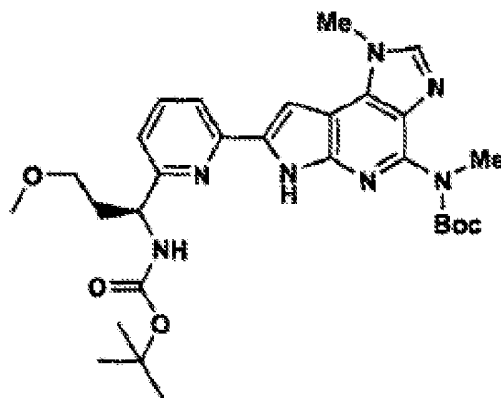
Adicionou-se individualmente **A1.12** (239 mg, 0,593 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio II (28 mg, 0,04 mmol), **A473.1** (189 mg, 0,652 mmol) e diisopropilamina (2 mL) a N,N-dimetilformamida (1,7 mL) e fez-se borbulhar azoto através da mistura resultante durante 5 minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção a 95°C durante 20 minutos, sob uma atmosfera de azoto, arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se o solvente sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando acetato de etilo como eluente, para se obter 334 mg de **A473.2**. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,72 minutos, $M+H^+ = 566,34$.

A473.3: éster terc-butílico do ácido [7-[6-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxi-propil)-piridin-2-iletinil]-1-metil-6-(2,2,2-trifluór-acetilamino)-1H-imidazo[4,5-c]-piridina-4-il]-metil-carbâmico

**A473.3**

Adicionou-se, gota a gota e ao longo de 5 minutos, anidrido trifluoroacético (0,164 mL, 1,18 mmol) a uma solução arrefecida (0°C) de **A473.2** (334 mg, 0,592 mmol) e trietilamina (0,25 mL, 1,78 mmol) em THF (10 mL), sob uma atmosfera de azoto. Decorridos 10 minutos, removeu-se o banho de arrefecimento, manteve-se a mistura de reacção sob agitação durante 1 hora e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Retomou-se o resíduo em diclorometano (50 mL) e lavou-se com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (25 mL). Separou-se a camada orgânica, secou-se (MgSO_4) e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o produto impuro **A473.3**, o qual foi utilizado imediatamente sem mais purificação (369 mg). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,87 minutos, $\text{M}+\text{H}^+ = 662,32$.

A473.4: (S)-7-(6-(1-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxipropil)-piridin-2-il)-N,1-dimetil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridina-4-terc-butiloxycarbonilamina

**A473.4**

Adicionou-se, numa só porção, carbonato de potássio (85 mg, 0,615 mmol) e diclorobistrifenilfosfina-paládio II (24 mg, 0,034 mmol) a uma solução da trifluoroacetamida **A473.3** (369 mg, 0,56 mmol) em dimetilacetamida (6 mL), à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura de reacção a 120°C durante 3 horas, depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna, utilizando acetato de etilo, para se obter **A473.4** (283 mg, 90%). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,73 minutos, $M+H^+ = 566,32$.

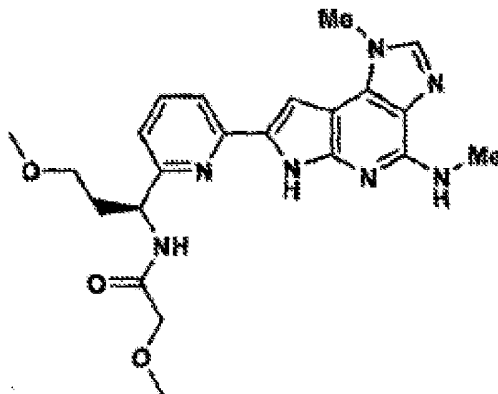
A473.5: (S)-7-(6-(1-amino-3-metoxipropil)-piridin-2-il)-N,1-dimetil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina

Adicionou-se, de uma só vez, ácido trifluoroacético em diclorometano (solução a 20%, 10 mL) ao composto **A473.4** (283 mg), agitou-se a mistura de reacção resultante à temperatura ambiente durante 1 hora e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo (5 mL) e uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (5 mL). Extraíu-se a fase

aquosa com acetato de etilo (2 x 10 mL), secou-se os materiais orgânicos combinados (MgSO_4) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter **A473** (178 mg), com o aspecto de um pó brônzeo. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,33 minutos, $\text{M}+\text{H}^+ = 366,31$.

Exemplo A474

(S)-2-Metoxi-N-(3-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-il)-propil)-acetamida

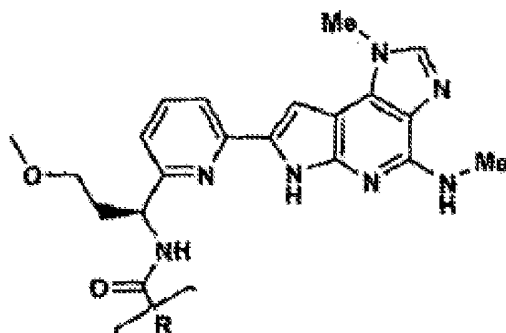


A474

Adicionou-se, de uma só vez, EDC (9 mg, 0,045 mmol) a uma mistura de ácido metoxiacético (5 mg, 0,05 mmol), HOBT (7 mg, 0,045 mmol) e DIPEA (0,02 mL) em DMF anidra (0,5 mL), manteve-se a mistura resultante sob agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos e depois adicionou-se **A473** (15 mg, 0,041 mmol). Aqueceu-se a mistura até 70°C durante 2 horas num recipiente com uma rolha de rosca, arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo por HPLC preparativa para se obter a amida **A474** (8 mg). HPLC 'YMC S-

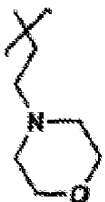
5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,30 minutos, $M+H^+ = 438,29$.

Os exemplos do quadro **A18** foram preparados de um modo idêntico ao descrito para **A474**, fazendo reagir **A473** com o ácido carboxílico adequado.



Quadro A18

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A475	CH ₃ -	(S)-N-(3-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-il)-propil)-acetamida	1,36	408,31
A476		(S)-3-metoxi-N-(3-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-il)-propil)-propanamida	1,31	452,32

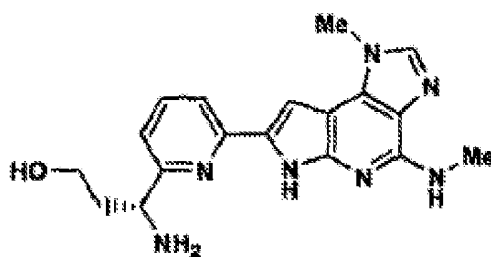
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A477		(S)-2-metoxi-N-((S)-3-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-propil)-propanamida	1,42	452,32
A478		(S)-N-(3-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-propil)-3-morfolinopropanamida	1,34	507,32
A479		(S)-2-(1H-imidazol-4-il)-N-(3-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-propil)-acetamida	1,27	488,30

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A480		(S)-2-ciano-N-(3-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-il)-propil)-acetamida	1,36	433,29

Quadro A18

Exemplo A481

Tricloridrato de (γR)-γ-amino-6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridina-propanol



A481

Foi utilizado um procedimento químico idêntico ao descrito para a preparação de **A469** para a produção de **A481** com estequiometria (R) (partindo de cloridrato do éster D-valina-metílico):

Coluna: 'Chiralpak AD' 250 x 4,6 mm ID; 10 μm

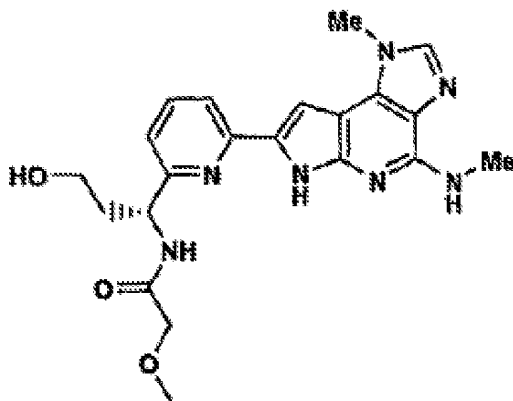
Temperatura: 35°C

Fase móvel: Hex/EtOH/DEA = 20:80:0,1
 Caudal: 1,0 mL/minuto
 Volume de injeção: 5 -15 µL
 Detecção UV: 368 nm

Tempo de retenção = 6,7 minutos, 91,4 de excesso enantiomérico.

Exemplo A482

N-[(1R)-1-[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-piridinil]-3-hidroxi-propil]-2-metoxi-acetamida

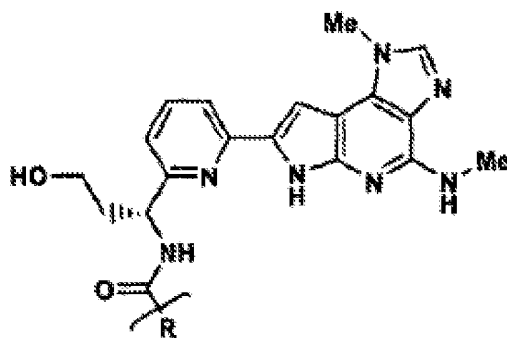


A482

Adicionou-se, numa só porção, EDC (23 mg, 0,12 mmol) a uma mistura de ácido metoxiacético (11 mg, 0,12 mmol), HOBt (16 mg, 0,12 mmol) e DIPEA (0,041 mL) em DMF anidra (2 mL), manteve-se a mistura resultante sob agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos e depois adicionou-se **A481** (50 mg, 0,109 mmol). Aqueceu-se a mistura até 70°C durante 2 horas num recipiente com uma rolha roscada, arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo (5 mL) e água (2 mL). Ajustou-se o pH da camada aquosa

separada para um valor de pH 7-8 e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 30 mL). Secou-se os materiais orgânicos combinados (MgSO_4), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna (5% de MeOH em EtOAc) para se obter a amida **A482** (29 mg). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,13 minutos, $\text{M}+\text{H}^+ = 424,28$.

Os exemplos do quadro A19 foram preparados de um modo idêntico ao descrito para o exemplo **A482**, utilizando **A481** e o ácido carboxílico adequado.

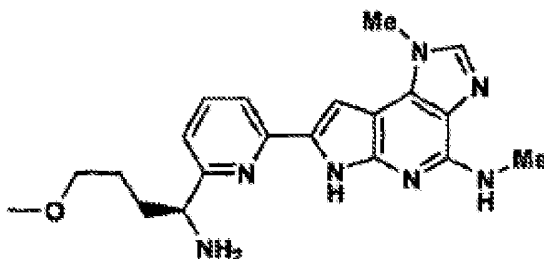


Quadro A19

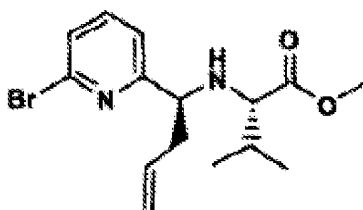
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A483	CH_3-	N-[(1R)-1-[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-3-hidroxipropil]-acetamida	1,11	394,30
A484		N-[(1R)-1-[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-3-hidroxipropil]-3-metoxi-propanamida	1,14	438,29

Exemplo A485

(S)-7-(6-(1-Amino-4-metoxibutil)-piridin-2-il)-N,1-dimetil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

**A485**

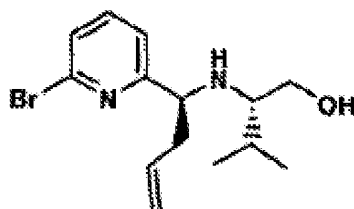
A485.1: éster metílico do ácido (S)-2-[(S)-1-(6-bromo-piridin-2-il)-but-3-enilamino]-3-metil-butírico

**A485.1**

Adicionou-se dimetil-zinco (2,0 M em tolueno, 25,5 mL, 51,0 mmol) a THF anidro (30 mL), sob uma atmosfera de azoto, e arrefeceu-se a solução até -78°C. Adicionou-se então, gota a gota, brometo de alil-magnésio (1,0 M em éter dietílico, 51 mL, 51,0 mmol), ao longo de 30 minutos, e manteve-se a solução sob agitação a -78°C, sob uma atmosfera de azoto, durante 30 minutos. Adicionou-se então, gota a gota, uma solução de imina [preparada de um modo idêntico ao descrito no exemplo **A469.1**, substituindo o cloridrato do éster D-valina-metílico] (15,2 g, 51,0 mmol) em THF (60 mL) à solução zincato a -78°C, ao longo de 1 hora. Manteve-se a mistura de reacção resultante sob

agitação durante mais 1 horas a -78°C , depois extinguiu-se com uma solução de hidrogeno-carbonato de sódio a 10% (200 mL) e aqueceu-se até à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura com água (50 mL), extraiu-se com éter dietílico (2 x 200 mL), secou-se as fases orgânicas combinadas (MgSO_4), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna, hexano/acetato de etilo a 9:1, para se obter **A485.1** (11,6 g).

A485.2: (S)-2-[(S)-1-(6-bromo-piridin-2-il)-but-3-enil-amino]-3-metil-butano-1-ol

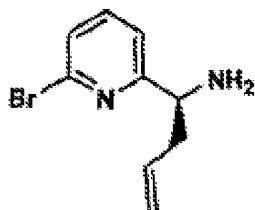


A485.2

Adicionou-se, gota a gota, hidreto de alumínio-lítio (2,0 M em THF, 17,05 mL, 34,1 mmol), ao longo de 30 minutos, a uma solução arrefecida (-5°C) do éster **A485.1** (11,6 g, 34,1 mmol) em THF (100 mL), sob uma atmosfera de azoto. Manteve-se a mistura de reacção sob agitação durante 1 hora, depois extinguiu-se a -5°C com água (1,3 mL) e adicionou-se, gota a gota, uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 15% (1,3 mL) e água (3,9 mL). Deixou-se então aquecer a mistura até à temperatura ambiente, filtrou-se e lavou-se com éter dietílico (60 mL). Lavou-se o filtrado com água (30 mL), secou-se a camada orgânica separada (MgSO_4), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna, utilizando como eluente hexano/acetato de etilo a 3:1, para se obter **A485.2**

(5,8 g). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,27 minutos, $M+H^+ = 315,16$.

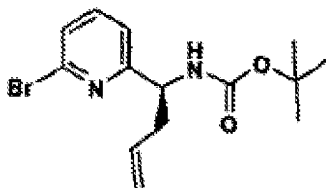
A485.3: (S)-1-(6-bromo-piridin-2-il)-but-3-enilamina



A485.3

Adicionou-se, numa só porção, uma solução aquosa de metilamina a 40% (22 mL) e depois ácido periódico (15,26 g em 100 mL de água) a uma solução do álcool X (5,8 g, 18,59 mmol) em metanol/THF (a 9:1 v/v, 200 mL). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 3 horas e depois adicionou-se água (90 mL). Removeu-se o metanol sob uma pressão hipobárica e extraiu-se o resíduo com éter dietílico (3 x 300 mL). Secou-se as camadas orgânicas combinadas ($MgSO_4$) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter **A4853** (3,5 g, 83%), o qual foi utilizado imediatamente sem mais purificação. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 0,92 minuto, $M+H^+ = 229,10$.

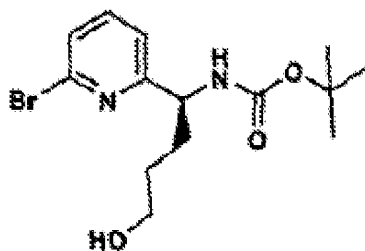
A485.4: éster terc-butílico do ácido [(S)-1-(6-bromo-piridin-2-il)-but-3-enil]-carbâmico



A485.4

Adicionou-se, de uma só vez, trietilamina (10,8 mL) e anidrido-BOC (3,6 g, 16,5 mmol) a uma solução arrefecida (0°C) da amina **A485.3** (3,5 g, 15,5 mol) em diclorometano anidro (200 mL), sob uma atmosfera de azoto. Deixou-se aquecer lentamente a mistura de reacção até à temperatura ambiente de um dia para o outro e depois extinguiu-se com uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (10 mL). Secou-se a camada orgânica (MgSO₄) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter um resíduo impuro, o qual se purificou por cromatografia em coluna, utilizando como eluente hexano/acetato de etilo a 9:1, para se obter **A485.4** (4,0 g, 79%). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,95 minutos, $M+H^+ = Bu^{terc} = 273,11$.

A485.5: éster terc-butílico do ácido [(S)-1-(6-bromo-piridin-2-il)-4-hidroxi-butil]-carbâmico

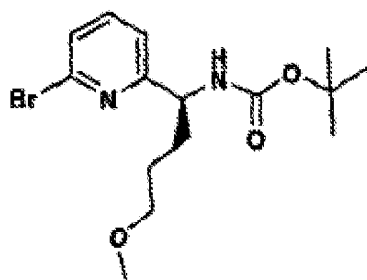


A485.5

Adicionou-se, gota a gota, 9-BBN (0,5 M em THF, 12,27 mL, 6,13 mmol), durante 10 minutos, a uma solução de **A485.4** (2,0 g, 6,13 mmol) em THF (40 mL), à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto. Manteve-se a mistura de reacção sob agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, arrefeceu-se para 0°C e adicionou-se peróxido de hidrogénio (a 30%, 3,1 mL) e hidróxido de sódio (3 M, 3,1 mL).

Aqueceu-se então a mistura até 50°C durante 1 hora e depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Separou-se a camada aquosa, extraiu-se com éter dietílico (2 x 30 mL), secou-se as camadas orgânicas combinadas (MgSO_4), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna, utilizando como eluente hexano/acetato de etilo a 1:1, para se obter **A485.5** (1,52 g). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm, gradiente de 2 minutos; tempo de ret. = 1,69 minutos, $\text{M}+\text{H}^+ - \text{Boc} = 247,12$.

A485.6: éster terc-butílico do ácido [(S)-1-(6-bromopiridin-2-il)-4-metoxi-butil]-carbâmico

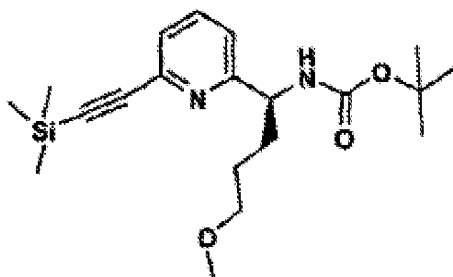


A485.6

Adicionou-se, numa só porção, hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo, 150 mg, 3,63 mol) a uma solução do álcool **A485.5** (1,0 g, 2,91 mmol) em THF anidro (15 mL), arrefecida a 0°C, sob uma atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura de reacção durante 10 minutos e depois adicionou-se, gota a gota, iodeto de metilo (0,221 mL, 2,91 mmol). Deixou-se aquecer lentamente a mistura de reacção até à temperatura ambiente de um dia para o outro, extinguiu-se com água (5 mL) e extraiu-se com éter dietílico (2 x 20 mL). Secou-se os materiais orgânicos combinados (MgSO_4), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna, utilizando hexano/acetato de etilo

a 4:1, para se obter **A485.6** (900 mg). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,95 minutos, $M+Na^+ = 383,18$.

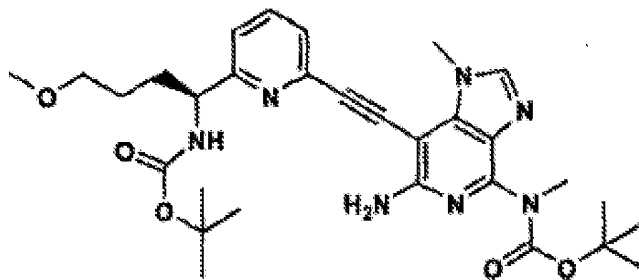
A485.7: éster terc-butílico do ácido [(S)-4-metoxi-1-(6-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-butil]-carbâmico



A485.7

Adicionou-se, gota a gota, TMS-acetileno (0,39 mL, 2,76 mmol) a uma mistura de **A485.6** (0,9 g, 2,51 mol), CuI (24 mg, 0,13 mmol) e diclorobistrifenilfosfina de paládio II (117 mg, 0,17 mmol) em trietilamina (10 mL) à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente de um dia para o outro e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Adicionou-se éter dietílico (20 mL) e filtrou-se o sal. Evaporou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna, utilizando hexano:acetato de etilo a 4:1, para se obter **A485.7** (1,04 g). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 2,22 minutos, $M+H^+ = 377,36$.

A485.8: éster terc-butílico do ácido {6-amino-7-[6-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-4-metoxi-butyl)-piridin-2-iletinil]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il}-metil-carbâmico

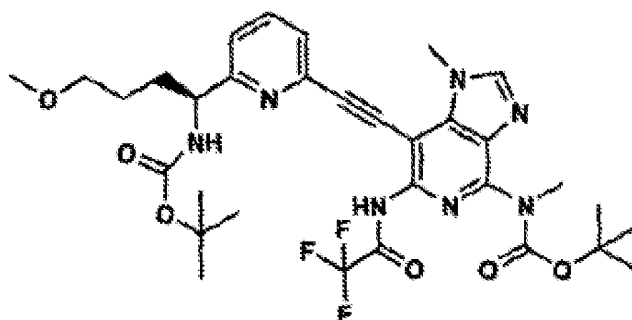
**A485.8**

Adicionou-se, numa única porção, hidróxido de sódio (2 N, 2,8 mL) a TMS-acetileno **A485.7** (1,04, 2,77 mmol) em THF (20 mL) à temperatura ambiente. Depois de se agitar durante 1 hora, diluiu-se a mistura de reacção com água (20 mL) e extraiu-se com éter dietílico (2 x 30 mL). Secou-se os materiais orgânicos combinados (MgSO_4), evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna, utilizando com eluente hexano:acetato de etilo a 4:1, para se obter o éster terc-butílico do ácido [(S)-1-(6-etinil-piridin-2-il)-4-metoxi-butil]-carbâmico (667 mg, 79%).

Adicionou-se **A1.12** (804 mg, 1,99 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfina)-paládio (93 mg, 0,14 mmol), éster terc-butílico do ácido [(S)-1-(6-etinil-piridin-2-il)-4-metoxi-butil]-carbâmico (667 mg, 2,19 mmol) e diisopropilamina (7 mL) a N,N-dimetilformamida (5 mL) e fez-se borbulhar azoto através da mistura resultante durante 5 minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção a 95°C durante 20 minutos sob uma atmosfera de azoto, arrefeceu-se até à temperatura ambiente e evaporou-se o solvente sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente acetato de etilo, para se obter

1,09 g de **A485.8**. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 3,45 minutos, $M+H^+ = 580,25$.

A485.9: éster terc-butílico do ácido [7-[6-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-4-metoxi-butil)-piridin-2-iletinil]-1-metil-6-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-1H-imidazo[4,5-c]-piridina-4-il]-metil-carbâmico

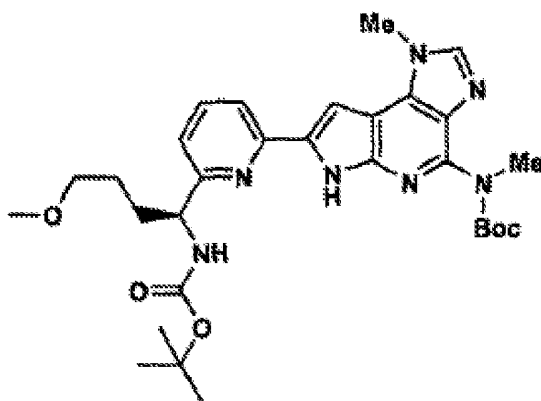


A485.9

Adicionou-se, gota a gota, anidrido trifluoroacético (0,52 mL, 3,77 mmol), ao longo de 5 minutos, a uma solução arrefecida (0°C) de aminopiridina **A485.8** (1,09 mg, 1,88 mmol) e trietilamina (0,79 mL, 5,64 mol) em THF (30 mL), sob uma atmosfera de azoto. Decorridos 10 minutos, removeu-se o banho de arrefecimento, manteve-se a mistura de reacção sob agitação à temperatura ambiente durante 1 hora e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Retomou-se o resíduo em diclorometano (50 mL) e lavou-se com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (25 mL). Separou-se a camada orgânica, secou-se ($MgSO_4$) e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o produto impuro **A485.9**, o qual foi utilizado imediatamente sem mais purificação (1,23 g). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente

de 2 minutos): tempo de retenção 3,52 minutos, $M+H^+ = 676,30$.

A485.10: (S)-7-(6-(1-terc-butiloxicarbonilamino-4-metoxibutil)-piridin-2-il)-N,1-dimetil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-terc-butiloxicarbonilamina



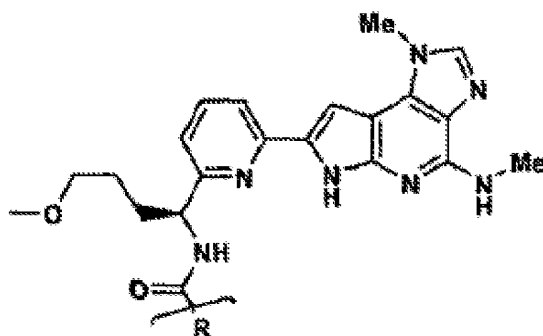
A485.10

Adicionou-se, de uma só vez, carbonato de potássio (280 mg, 2,0 mmol) e diclorobistrifenilfosfina paládio II (80 mg, 0,109 mol) a uma solução da trifluoroacetamida **A485.9** (1,23 g, 1,82 mmol) em dimetilacetamida (20 mL), à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura de reacção a 120°C durante 3 horas, depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica e purificou-se por cromatografia em coluna, utilizando acetato de etilo, para se obter **A485.10** (809 mg). HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 3,45 minutos, $M+H^+ = 580,25$.

A485.11: (S)-7-(6-(1-amino-4-metoxibutil)-piridin-2-il)-N,1-dimetil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-amina

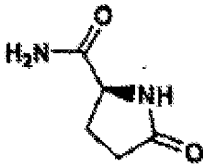
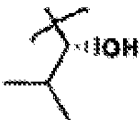
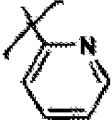
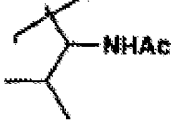
Adicionou-se, numa só porção, ácido trifluoroacético em diclorometano (solução a 20%, 10 mL) a **A485.10** (809 mg), agitou-se a mistura de reacção resultante à temperatura ambiente durante 1 hora e depois evaporou-se sob uma pressão hipobárica. Repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo (5 mL) e uma solução saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (5 mL). Extraíu-se a fase aquosa com acetato de etilo (2 x 10 mL), secou-se os materiais orgânicos combinados (MgSO_4) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter **A485** (530 mg) com o aspecto de um pó brônzeo. HPLC 'YMC S-5' 4,6 x 33 mm (gradiente de 2 minutos): tempo de retenção 1,073 minutos, $\text{M}+\text{H}^+ = 380,47$.

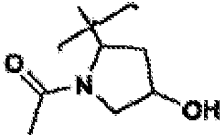
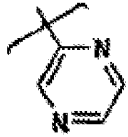
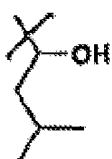
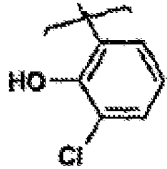
Fez-se reagir a amina **A485** com ácidos carboxílicos, de um modo análogo ao procedimento de formação de amidas, para se preparar os compostos do quadro **A20**.



Quadro A20

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A486	CH ₃ -	(S)-N-(4-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)piridin-2-il)-butil)-acetamida	1,45	422,34
A487		(S)-2-metoxi-N-(4-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-butil)-acetamida	1,46	452,32
A488		(S)-N-(4-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-butil)-3-morfolinopropanamida	1,39	521,33
A489		(S)-2-metoxi-N-((S)-4-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-butil)-propanamida	1,51	466,34
A490		(S)-2-ciano-N-(4-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-butil)-acetamida	1,45	447,32

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A491		(S)-N-((S)-4-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-butil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida	1,39	491,28
A492		3-hidroxi-N-((S)-4-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-butil)-butanamida	1,40	466,34
A493		(S)-2-hidroxi-N-((S)-4-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-butil)-3-metilbutanamida	1,52	480,34
A494		(S)-N-(4-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)piridin-2-il)-butil)-picolinamida	1,55	485,27
A495		2-acetamido-N-((S)-4-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-butil)-3-metilbutanamida	1,47	521,34

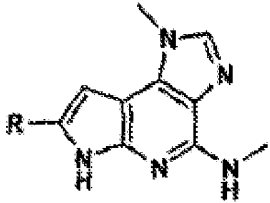
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A496		1-acetil-4-hidroxi-N-((S)-4-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-butil)-pirrolidina-2-carboxamida	1,30	535,31
A497		(S)-2-(dimetilamino)-N-(4-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-butil)-acetamida	1,35	465,36
A498		(S)-N-(4-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-butil)-pirazina-2-carboxamida	1,47	486,28
A499		2-hidroxi-N-((S)-4-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-butil)-4-metilpentanamida	1,49	494,32
A500		(S)-3-cloro-2-hidroxi-N-(4-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-butil)-benzamida	1,82	534,25

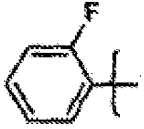
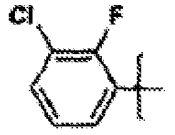
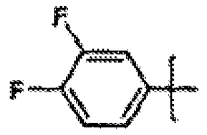
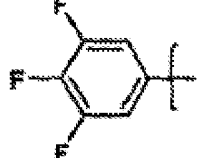
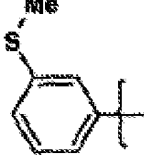
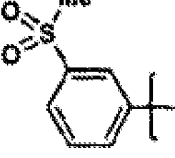
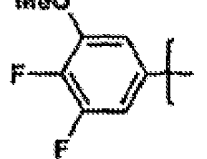
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A501		(S)-N-(4-metoxi-1-(6-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)piridin-2-il)-butil)-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetamida	1,35	502,32

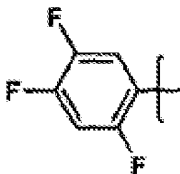
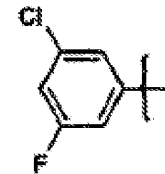
Exemplos A502 a A511

Os compostos dos exemplos **A502** a **A511** foram preparados de um modo idêntico ao descrito no exemplo **A1**. Assim, submeteu-se o intermediário **A1.12** a uma reacção de acoplamento de Sonoghasira (conforme descrita mais minuciosamente na preparação de **A1.13** e realizada de um modo idêntico) com acetilenos, os quais se encontram comercialmente disponíveis ou são facilmente preparados (conforme descrito nos passos **A2.1** e **A2.2**). Efectuou-se a ciclização do acetileno para se obter os compostos dos exemplos no quadro **A2**, conforme descrito mais minuciosamente no passo **A1.14**.

Quadro A21

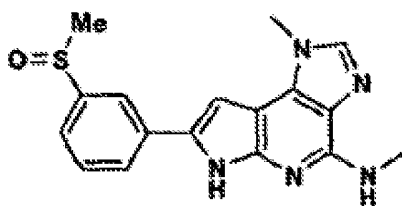
				
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A502		7-(2-fluorofenil)-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	2,28	296,25
A503		7-ciclopropil-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	1,72	242,33
A504		7-(3-cloro-2-fluorofenil)-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	2,65	330,26
A505		7-(3,4-difluorofenil)-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	2,59	314,29
A506		1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-(3,4,5-trifluorofenil)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	2,82	332,32
A507		1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-[3-(metiltio)-fenil]-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	2,71	324,33
A508		1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-[3-(metil-sulfonil)-fenil]-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	2,04	356,35
A509		7-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	2,72	344,28

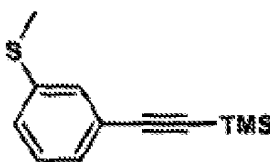
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A510		1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-(2,4,5-trifluorofenil)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	2,59	332,32
A511		7-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	2,99	330,25

Exemplo A512

1,6-Di-hidro-N,1-dimetil-7-[3-(metilsulfinil)-fenil]-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

**A512**

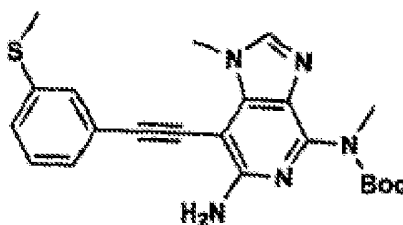
A512.1: trimetil((3-(metiltio)-fenil)-etinil)-silano

**A512.1**

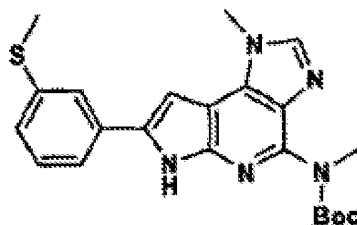
O composto foi preparado conforme descrito para o passo **A2.1**. HPLC: 94%, tempo de retenção: 4,303 minutos (condição A). LC/MS (M+H)⁺ = 221,2.

A512.2: (3-etinilfenil)-(metil)-sulfano

O composto foi preparado conforme descrito no passo **A2.2**. HPLC: 90%, tempo de retenção: 3,418 minutos.

A512.3: 6-amino-1-metil-7-((3-(metiltio)-fenil)-etinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo**A512.3**

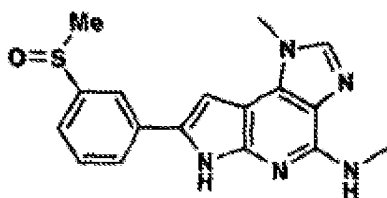
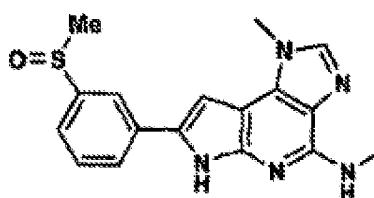
O composto foi preparado de um modo idêntico ao descrito para **A1.13**. HPLC: 92%, tempo de retenção: 3,555 minutos (condição B) LC/MS (M+H)⁺ = 424,3.

A512.4: metil-metil-7-(3-(metiltio)-fenil)-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il)carbamato de terc-butilo**A512.4**

O composto foi preparado de um modo idêntico ao descrito para **A2.4**. HPLC: 98%, tempo de retenção; (condição B) 3,371 minutos, LC/MS $(M+H)^+ = 424,4$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ p.p.m. 7,90 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,43 – 7,48 (1H, m), 7,39 (1H, t, $J=7,63$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,00 (1H, d, $J=2,54$ Hz), 4,15 (3H, s), 3,52 (3H, s), 2,56 (3H, s), 1,46 (9H, s).

A512.5: 1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-[3-(metilsulfinil)-fenil]-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

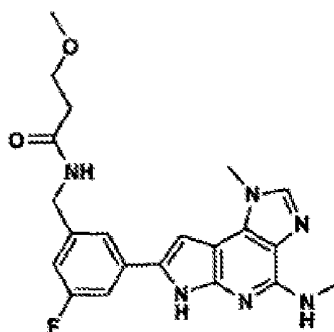
Preparou-se uma solução de **A512.4** (46 mg, 0,109 mol) em ácido acético (0,5 mL), a 0-5°C, adicionou-se a H_2O_2 a 30% (41 μL , 0,4 mmol) e aqueceu-se até à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura de reacção para se obter um produto impuro, que se diluiu com diclorometano (4 mL). Lavou-se a fase orgânica com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (1 mL), com água (1 mL) e com salmoura (1 mL) e secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio. Filtrou-se a mistura e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida para se obter um intermediário protegido com Boc, o qual se dissolveu em CH_2Cl_2 (1 mL), se adicionou, gota a gota, TFA (0,5 mL), a 0-5°C, se aqueceu até à temperatura ambiente e se agitou durante 1 hora. Concentrou-se a mistura de reacção e triturou-se com éter dietílico (~5 mL) durante ~10 minutos. Recolheu-se o sólido como **A512**. HPLC: > 95%, tempo de retenção: 1,947 minutos, LC/MS $(M+H)^+ = 340,3$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ p.p.m. 8,14 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J=7,63$ Hz), 7,47 – 7,63 (2H, m), 7,24 (1H, s), 4,09 (3H, s), 3,19 (3H, s), 2,80 (3H, s).

Exemplos A513 e A514**1,6-Di-hidro-N,1-dimetil-7-[3-(metilsulfinil)-fenil]-imidazo[4,5-d]pirrolo[23-b]piridina-4-amina****A513**Enantiômero de eluição
mais rápida**A514**Enantiômero de eluição
mais lenta

Submeteu-se o composto **A512** (43 mg, 0,095 mmol) a separação quiral para se obter **A513** (9,2 mg, 57%). HPLC: 98%, tempo de retenção: 1,845 minutos (condição A). HPLC quiral: 100% e.e., tempo de retenção: 8,17 minutos (condição H). LC/MS $(M+H)^+ = 340$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ p.p.m. 8,06 (1H, s), 7,96 (1H, d, $J=7,63$ Hz), 7,89 (1H, s), 7,55 (1H, t, $J=7,88$ Hz), 7,44 (1H, d, $J=7,63$ Hz), 7,22 (1H, d, $J=2,54$ Hz), 6,64 (1H, d, $J=5,09$ Hz), 4,10 (1H, q, $J=5,26$ Hz), 4,02 (3H, s), 3,15 (1H, d, $J=5,09$ Hz), 2,97 (3H, d, $J=4,58$ Hz), 2,81 (3H, s) e **A514** (9 mg, 56%). HPLC: 94%, tempo de retenção: 1,873 minutos (condição A). HPLC quiral: 100% e.e., tempo de retenção: 10,53 minutos (condição H). LC/MS $(M+H)^+ = 340$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ p.p.m. 8,06 (1H, s), 7,96 (1H, d, $J=8,14$ Hz), 7,89 (1H, s), 7,55 (1H, t, $J=7,63$ Hz), 7,41 – 7,47 (1H, m), 7,22 (1H, d, $J=2,03$ Hz), 6,60 – 6,67 (1H, m), 4,10 (1H, q, $J=5,26$ Hz), 4,02 (3H, s), 3,15 (1H, d, $J=5,09$ Hz), 2,97 (3H, d, $J=4,58$ Hz), 2,81 (3H, s).

Exemplo A515

**N-[[3-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-
pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-3-metoxi-
propanamida**



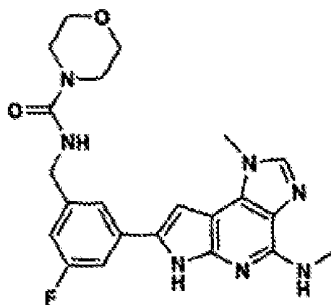
A515

Dissolveu-se ácido 3-metoxipropiônico (7,34 μL , 0,075 mmol), HOBt (17 mg, 0,125 mol) e diisopropiletilamina (0,148 mL) em CH_3CN (1 mL). Adicionou-se EDCI (30 mg, 0,167 mmol) e agitou-se mistura de reacção à temperatura ambiente durante 5 minutos. Adicionou-se **A293.5** (30 mg, 0,071 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção a 80°C durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção e purificou-se por HPLC preparativa (condição G) para se obter the intermediário protegido com Boc.

Dissolveu-se o intermediário em CH_2Cl_2 (0,25 mL), adicionou-se, gota a gota, TFA (0,25 mL), a $0-5^\circ\text{C}$, aqueceu-se até à temperatura ambiente e agitou-se durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção para se obter **A515** (10 mg, 27%). HPLC: 97%, tempo de retenção: 2,190 minutos (condição B). LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 411,3$. ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ p.p.m. 8,48 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,27 - 7,37 (1H, m), 7,13 (1H, s), 6,91 (1H, d, $J=7,63$ Hz), 4,36 (2H, s), 4,06 (3H, s), 3,60 (2H, t, $J=6,10$ Hz), 3,25 (3H, s), 3,16 (3H, s), 2,43 (2H, t, $J=5,85$ Hz).

Exemplo A516

**N-[[3-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-
pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-4-
morfolina-carboxamida**

**A516**

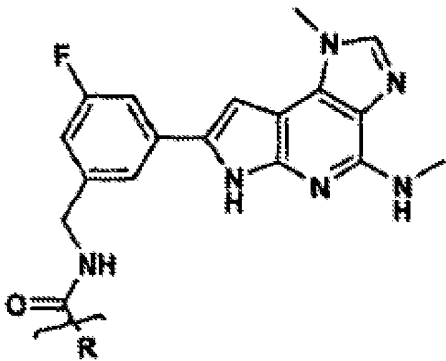
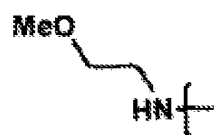
Dissolveu-se **A293.5** (57 mg, 0,134 mmol), 1,1'-carbonildiimidazole (44 mg, 0,268 mmol) e trietilamina (34 mg, 0,336 mmol) numa mistura de dicloroetano (1 mL)/DMF (0,25 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se morfolina (0,25 mL, 2,86 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção a 80°C durante 30 minutos. Concentrou-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por HPLC preparativa (condição G) para se obter o intermediário protegido com Boc.

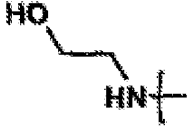
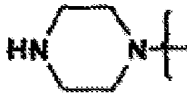
Dissolveu-se o produto em CH₂Cl₂ (0,5 mL), adicionou-se, gota a gota, TFA (0,5 mL) a 0°C-5°C, aqueceu-se até à temperatura ambiente e agitou-se durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida para se obter **A516** (23,3 mg, 32%). HPLC: 97%, tempo de retenção: 2,315 minutos (condição B). LC/MS (M+H)⁺ = 438,4. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ p.p.m. 8,11 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,30 (1H, d, J=10,17 Hz), 7,12 (1H, s), 6,89 (1H, d, J=8,65 Hz), 4,32 (2H, s), 4,05 (3H, s), 3,53 - 3,62 (4H, m), 3,28 - 3,37 (4H, m), 3,16 (3H, s).

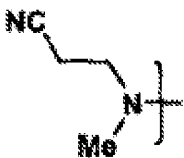
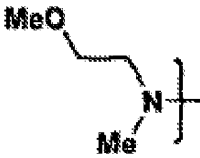
Exemplos A517 a A525

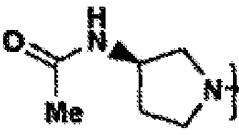
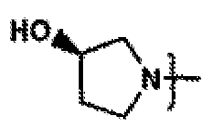
Os compostos dos exemplos A517 a A525 foram preparados de um modo idêntico ao descrito no exemplo **A516**.

Quadro A22

				
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A517		N'-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b)-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-N'-(2-metoxietil)-ureia	2,12	426,34

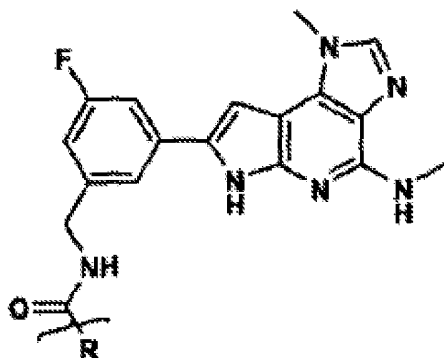
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A518		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-N-(2-hidroxi-etil)-ureia	2,01	412,32
A519		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-1-piperazinacarboxamida	1,98	437,39
A520	CH ₃ NH-	N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-N'-metil-ureia	2,18	382,36

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A521		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-4-hidroxi-1-piperidinacarboxamida	2,14	452,38
A522		N-(2-cianoetil)-N'-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-N-metil-ureia	2,12	435,36
A523		N'-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-N-(2-metoxietil)-N-metil-ureia	2,30	440,37

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A524		3-(acetilamino)-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-1-pirrolidinacarboxamida	2,09	479,33
A525		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-3-hidroxi-1-pirrolidinacarboxamida	2,08	485,35

Exemplos A526 a A528

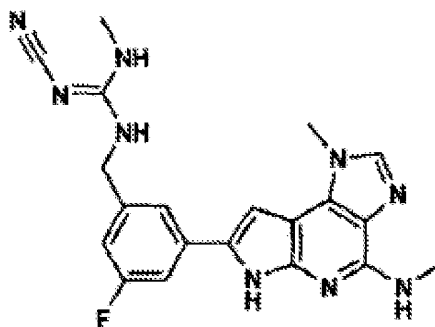
Os compostos dos exemplos **A526** foram preparados de um modo idêntico ao descrito no exemplo **A515**. Os compostos dos exemplos **A527** (tempo de retenção: 5,99 minutos) e **A528** (tempo de retenção: 13,5 minutos) foram separados por cromatografia quiral do composto **A526**. HPLC quiral: coluna 'ChiralCEL OD', 10 um, 4,6 x 250 mm; percentagem de B = 35% isocrático; caudal = 2 mL/minuto; solvente A = CO₂; solvente B = MeOH - 0,1% de DEA.



Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A526		Racémica, N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-3-morfolinacarboxamida	1,62	438
A527		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-3-morfolinacarboxamida-enantiômero, eluição mais rápida	1,67	438
A528		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-3-morfolinacarboxamida-enantiômero, eluição mais lenta	1,67	438

Exemplo A529

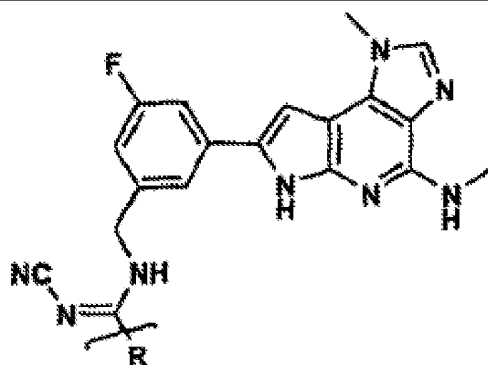
N''-Ciano-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-N'-metil-guanidina

**A529**

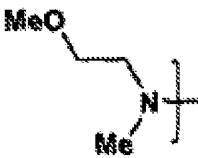
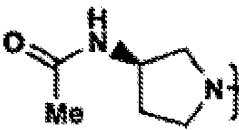
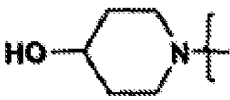
Preparou-se uma solução de **A293** (32,5 mg, 0,059 mmol), trietilamina (9 μ L, 0,065 mmol) e cianocarbonimidato de fenilo (14,3 mg, 0,06 mmol) em etanol (1 mL) e aqueceu-se até 100°C durante 10 minutos, num microondas. Adicionou-se metilamina (0,185 mL, 0,37 mmol, 2 M em THF) e depois aqueceu-se a 120°C durante 15 minutos num microondas. Recolheu-se o sólido como **A529** (13,8 mg, 58%), HPLC: 95%, tempo de retenção: 2,322 minutos (condição B). LC/MS (M+H)⁺ = 406. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ p.p.m. 7,76 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,29 (1H, d, J=10,17 Hz), 6,96 (1H, s), 6,76 (1H, d, J=8,14 Hz), 4,36 (2H, s), 3,98 (3H, s), 3,01 (3H, s), 2,74 (3H, s).

Exemplos A530 a A537

Os compostos dos exemplos **A530** a **A537** foram preparados de um modo idêntico ao descrito no exemplo **A529**.



Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A530		N'-ciano-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-4-morfolinacarboximidamida	2,44	462,34
A531		N"-ciano-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-N'-(2-metoxietil)-guanidina	2,45	450,29

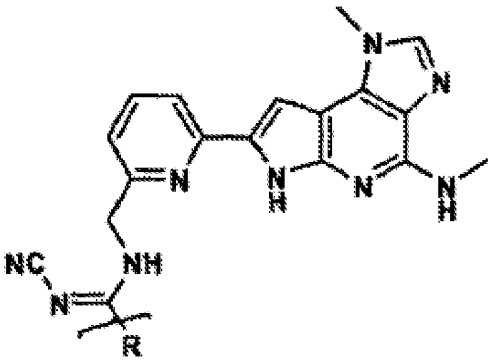
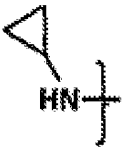
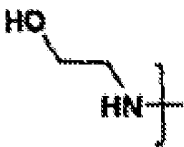
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A532		N"-ciano-N'-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-N-(2-metoxietil)-N-metil-guanidina	2,49	464,34
A533		N-[1-[(E)-(cianoimo) [[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-amino]-metil]-3-pirrolidinil]-acetamida	2,34	503,34
A534		N'-ciano-N'-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-4-hidroxi-1-piperidinacarboximidamida	2,34	476,36

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A535		N"-ciano-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-N'-(2-hidroxi-etil)-guanidina	2,30	436,36
A536		N"-ciano-N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-4-metil-1-piperazinacarboximidamida	2,09	475,36
A537		N"-ciano-N-ciclopropil-N'-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-guanidina	2,46	432,35

Exemplos A538 a A540

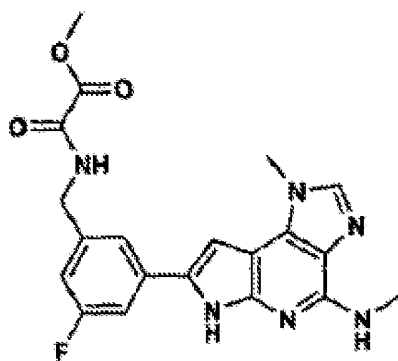
Os compostos dos exemplos **A538** a **A540** foram preparados de um modo idêntico ao descrito no exemplo **A529**, partindo do composto **A215**.

Quadro A25

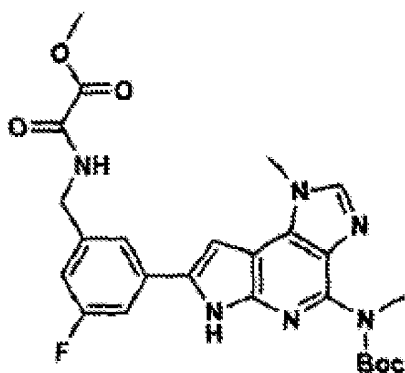
				
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A538		N'-ciano-N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-4-morfolinacarboximidamida	1,94	445,28
A539		N"-ciano-N-ciclopropil-N'-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-guanidina	2,00	415,29
A540		N"-ciano-N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-N'-(2-hidroxietil)-guanidina	1,90	419,30

Exemplo A541

Éster metílico do ácido [[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-amino]-oxo-acético

**A541**

A541.1: 2-(3-(4-(terc-butoxicarbonil-(metil)-amino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzilamino)-2-oxoacetato de metilo

**A541.1**

Preparou-se uma solução de **A293.5** (85 mg, 0,2 mol) e trietilamina (35 µL, 0,25 mmol) em diclorometano (2 mL) a 0°C-5°C, adicionou-se cloroacetato de metilo (20 µL, 0,22 mmol), aqueceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção e purificou-se numa

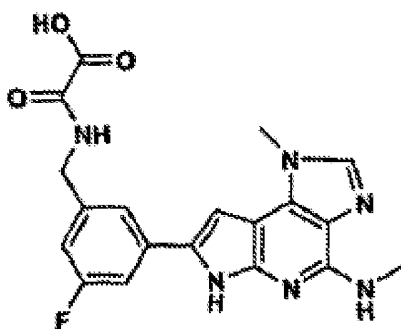
coluna de gel de sílica com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (a 20/1), para se obter **A541.1** (78 mg, 76%). HPLC: 98%, tempo de retenção: 2,633 minutos (condição B). LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 511$. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ p.p.m. 7,95 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,22 - 7,32 (1H, m), 6,90 - 7,06 (1H, m), 6,90 - 7,02 (2H, m), 4,59 (2H, d, $J=6,10$ Hz), 4,11 (3H, s), 3,88 - 4,00 (3H, m), 3,52 (3H, s).

A541.2: éster metílico do ácido [[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-amino]-oxo-acético

O composto **A541** foi preparado de um modo idêntico ao descrito no passo A2.5. HPLC: 99%, tempo de retenção: 2,283 minutos (condição B). LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 411$. ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ p.p.m. 8,15 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,17 (1H, s), 6,96 (1H, s), 4,42 - 4,49 (2H, m); 4,08 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,19 (3H, s).

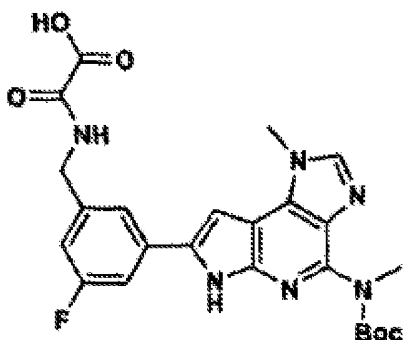
Exemplo A542

Ácido [[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-amino]-oxo-acético



A542

A542.1: ácido 2-(3-(4-(terc-butoxicarbonil-(metil)-amino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzilamino)-2-oxoacético



A542.1

Preparou-se uma solução de **A541.1** (67,2 mg, 0,134 mmol) e NaOH 1 N (0,28 mL, 0,28 mmol) em MeOH (2,8 mL), aqueceu-se a 100°C durante 15 minutos num microondas e concentrou-se a mistura de reacção para se obter um produto impuro. Adicionou-se água (1 mL) e acidificou-se com uma solução de HCl 1 N até um valor de pH de cerca de 2, a 0°C-5°C. Recolheu-se o sólido como **A542.1** (60,5 mg, 93%). HPLC: 97%, tempo de retenção: 2,558 minutos (condição B). LC/MS (M+H)⁺ = 497. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ p.p.m. 8,26 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,56 (1H, d, J=10,68 Hz), 7,34 (1H, s), 7,06 (1H, s), 4,53 (2H, s), 4,22 (3H, s), 3,40 (3H, s), 1,39 (9H, s).

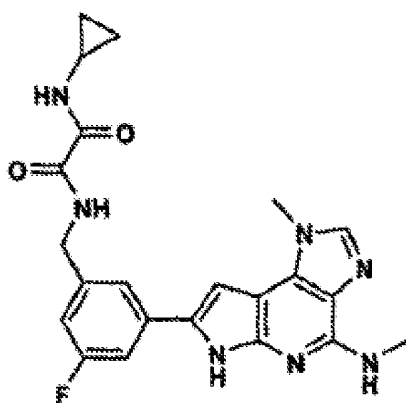
A542.2: ácido [[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-amino]-oxo-acético

Preparou-se uma solução de **A542.1** (10 mg, 0,02 mmol) em CH₂Cl₂ (0,25 mL), adicionou-se, gota a gota, TFA (0,25

mL) a 0°C-5°C, aqueceu-se até à temperatura ambiente e agitou-se durante 10 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção para se obter **A542** (9,6 mg, 93%). HPLC: > 85%, tempo de retenção: 2,025 minutos (condição B). LC/MS (M+H)⁺ = 397. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ p.p.m. 12,09 (1H, s), 9,33 - 9,46 (1H, m), 8,40 (1H, s), 7,52 - 7,69 (3H, m), 7,28 (1H, s), 6,85 - 6,99 (1H, m), 4,37 (2H, d, J=6,10 Hz), 4,09 (3H, s), 3,04 (3H, s).

Exemplo A543

N-Ciclopropil-N'-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-etanodiamida



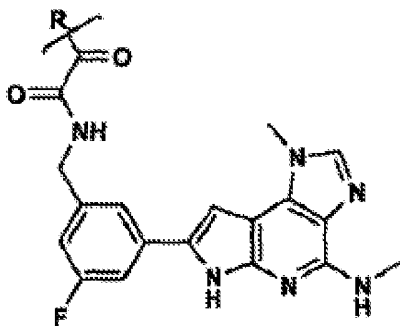
A543

Preparou-se uma solução de **A542.1** (10 mg, 0,02 mmol), HOBt (4,86 mg, 0,036 mmol) e diisopropiletilamina (0,042 mL) em CH₃CN (1 mL), adicionou-se EDCI (9 mg, 0,047 mmol) e depois agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 5 minutos. Adicionou-se ciclopropilamina (1,26 mg, 0,022 mmol) e aqueceu-se a 80°C durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção e purificou-se por HPLC preparativa (condição G) para se obter um produto.

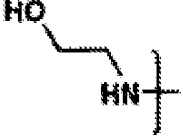
Dissolveu-se o produto em CH_2Cl_2 (0,25 mL), adicionou-se TFA (0,25 mL), gota a gota a 0°C - 5°C , aqueceu-se até à temperatura ambiente e agitou-se durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção para se obter **A543** (6,6 mg, 60%). HPLC: > 98%, tempo de retenção: 2,220 minutos (condição B). LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 436$. ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ p.p.m. 12,04 (1H, s), 9,25 - 9,39 (1H, m), 8,82 (1H, d, $J=5,09$ Hz), 8,33 (1H, s), 7,51 - 7,69 (2H, m), 7,25 (1H, s), 6,89 (1H, s), 4,35 (2H, d, $J=6,61$ Hz), 4,08 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,76 (1H, dd, $J=16,79, 5,09$ Hz), 0,53 - 0,72 (4H, m).

Exemplos A544 a A546

Os compostos dos exemplos **A544** a **A546** foram preparados de um modo idêntico ao descrito no exemplo 543, utilizando a amina adequada.



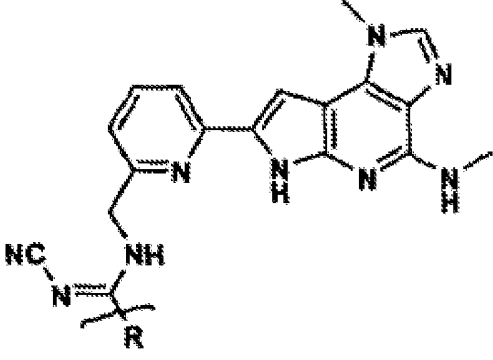
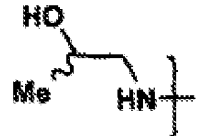
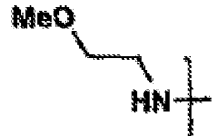
Quadro A26

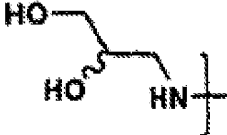
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A544		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-α-oxo-4-morfolinoacetamida	2,86	466,31
A545		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-α-oxo-1-piperazina-acetamida	1,97	465,30
A546		N-[[3-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-N'-(2-hidroxietil)-etanodiamida	1,90	419,30

Exemplos A547 a A50

Os compostos dos exemplos **A547** a **A50** foram preparados de um modo idêntico ao descrito no exemplo **A529**, partindo de **A215**.

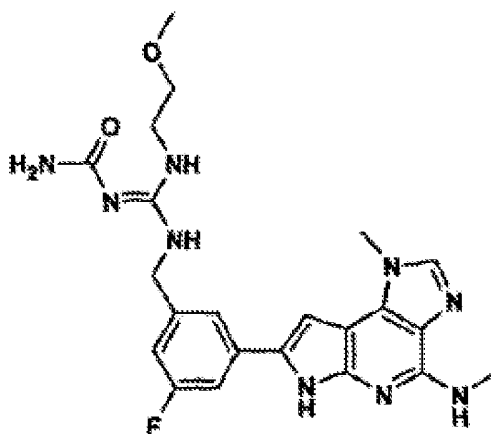
Quadro A27

				
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A547	CH ₃ NH-	N"-ciano-N-[[6-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)-imidazo[4,5- d]-pirrolo[2,3-b]-piridin- 7-il]-2-piridinil]-metil]- N'-metil-guanidina	1,96	389,31
A548		N"-ciano-N-[[6-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)-imidazo[4,5- d]-pirrolo[2,3-b]-piridin- 7-il]-2-piridinil]-metil]- N'-(2-hidroxipropil)- guanidina	2,06	433,32
A549		N"-ciano-N-[[6-[1,6-di- hidro-1-metil-4- (metilamino)-imidazo[4,5- d]-pirrolo[2,3-b]-piridin- 7-il]-2-piridinil]-metil]- N'-(2-metoxietil)- guanidina	2,12	433,32

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A550		N"-ciano-N-[[6-[1,6-di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il]-2-piridinil]-metil]-N'-(2,3-di-hidroxipropil)-guanidina	2,06	449,28

Exemplo A551

N-[(1E)-[[[3-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-
[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-
amino-[(2-metoxietil)-amino]-metileno]-ureia

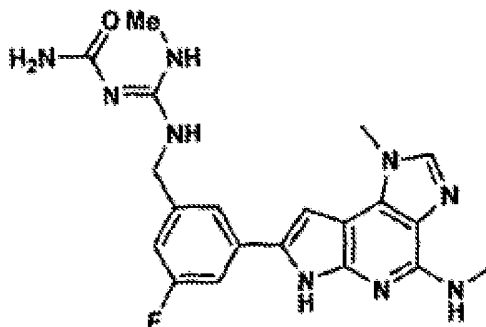
**A551**

Preparou-se uma solução de **A293.3** (30 mg, 0,071 mmol) e cianocarbonimidato de fenilo (17,4 mg, 0,071 mmol) em n-butanol (1 mL) e aqueceu-se a 100°C durante 10 minutos num microondas. Adicionou-se uma porção de 2-metoxietilamina (200 µL) e aqueceu-se até 120°C durante 15 minutos num microondas. Concentrou-se a mistura de reacção e purificou-se por HPLC preparativa (condição G) para se obter o intermediário protegido com Boc, dissolveu-se este

derivados em CH_2Cl_2 (0,25 mL), adicionou-se TFA (0,25 mL), gota a gota a 0°C - 5°C . aqueceu-se até à temperatura ambiente e agitou-se durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção para se obter **A551** (11 mg, 33%). HPLC: > 95%, tempo de retenção: 1,758 minutos (condição A). LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 468$. ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ p.p.m. 9,58 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,47 - 7,71 (3H, m), 7,26 (1H, s), 6,96 (2H, s), 4,58 (2H, s), 4,04 (3H, s), 3,50 (4H, m), 3,25 (3H, s), 3,00 (3H, s).

Exemplo A552

N-[(1Z)-[[[3-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-5-fluorofenil]-metil]-amino]-(metilamino)-metileno]-ureia

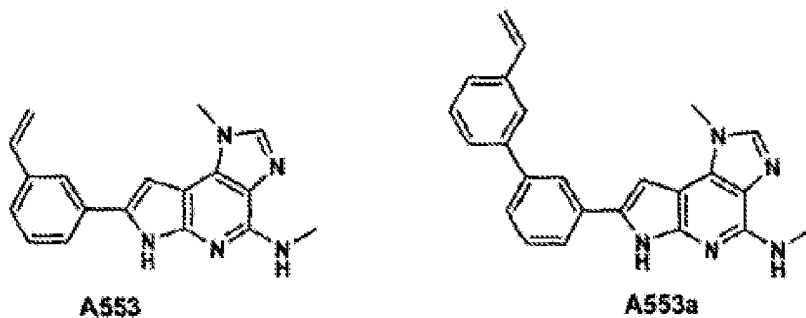


A552

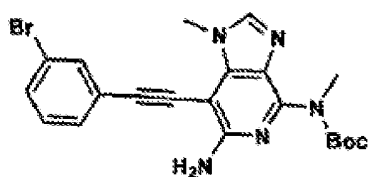
O composto do exemplo **A552** foi preparado de um modo idêntico ao descrito para **A551**. HPLC: 96%, tempo de retenção: 1,918 minutos (condição B). LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 424$. ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ p.p.m. 8,02 (1H, s), 7,38 - 7,53 (2H, m), 7,14 (1H, s), 6,92, (1H, d, $J=9,16$ Hz), 4,51 (2H, s), 4,03 (3H, s), 3,13 (3H, s), 2,86 - 2,96 (3H, s).

Exemplos A553 e A553a

N,1-Dimetil-7-(3-vinilfenil)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-
pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina e N,1-dimetil-7-(3'-vinil-
bifenil-3-il)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-
piridina-4-amina

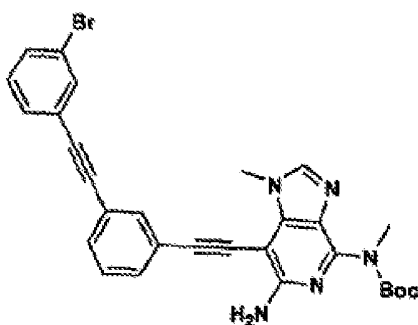


A553.1: 6-amino-7-((3-bromofenil)-etnil)-1-metil-1H-imidazo-
 [4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



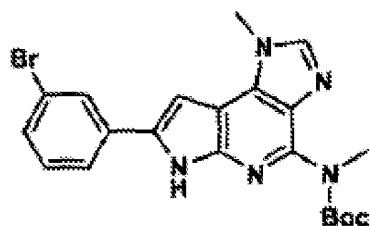
A75.1

Durante a preparação de **A75.1**, concluiu-se que o produto continha ~20% de **A553.1a**. Utilizou-se a mistura de produtos no passo subsequente sem mais purificação.

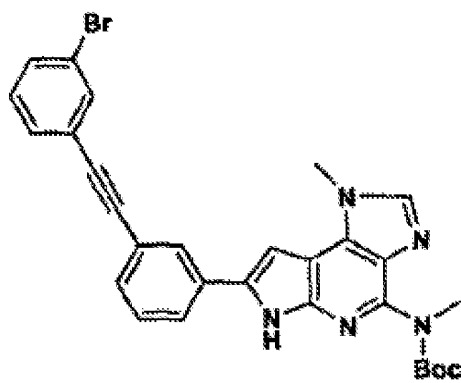


A553.1a

A553.2:

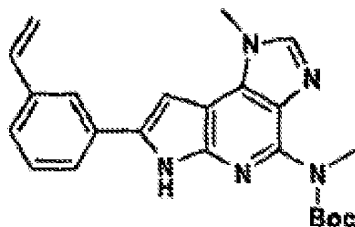


O composto A75.2 foi preparado de um modo idêntico ao descrito antes. HPLC: 82%, tempo de retenção. LC/MS $(M+H)^+$ = 458. O produto contém ~16% de **A553.2a**. Utilizou-se a mistura de produtos no passo subsequente sem mais purificação.



A553.2a

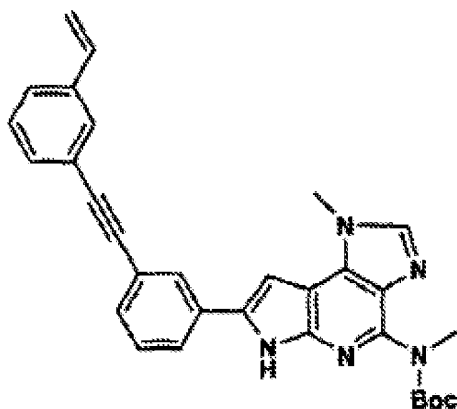
A553.3: metil-(1-metil-7-(3-vinilfenil)-1,6-di-hidroimidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il)-carbamato de terc-butilo



A553.3

Preparou-se uma solução de **A75.2** (444 mg, 0,974 mmol), trifenilfosfina (106 mg, 0,403 mmol), tetraquis(trifenil-

fosfina)-paládio(0) (106 mg, 0,098 mmol) e viniltributil-estanho (0,314 mL, 1,07 mmol) em DMF (6 mL) e aqueceu-se a 120°C durante 15 minutos, num microondas. Concentrou-se a mistura de reacção e purificou-se numa coluna de gel de sílica com EtOAC, para se obter uma mistura de **A553.3** e **A553.3a**. Purificou-se a mistura por HPLC preparativa (condição G) para se obter **A553.3** puro (239 mg, 47%). HPLC: 99%, tempo de retenção: 3,328 minutos (condição A). LC/MS (M+H)⁺ = 404. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ p.p.m. 7,92 (1H, s), 7,74 (1H, dd, J=6,36, 2,80 Hz), 7,53 - 7,60 (1H, m), 7,45 - 7,51 (1H, m), 7,36 - 7,41 (2H, m), 7,34 (1H, s), 6,76 (1H, dd, J=17,80, 10,68 Hz), 5,87 (1H, d, J=18,31 Hz), 5,26 (1H, d, J=11,19 Hz), 4,29 (3H, s), 3,39 (3H, s), 1,39 (9H, s). Obteve-se também **A553.3a** (30 mg). HPLC: 99%, tempo de retenção: 4,136 minutos (condição A). LC/MS (M+H)⁺ = 504. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ p.p.m. 8,56 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,77 (1H, d, J=7,63 Hz), 7,61 (1H, s), 7,43 - 7,56 (3H, m), 7,38 - 7,43 (1H, m), 7,34 (1H, t, J=7,63 Hz), 7,11 (1H, d, J=2,03 Hz), 6,71 (1H, dd, J=17,55, 10,94 Hz), 5,81 (1H, d, J=17,29 Hz), 5,32 (1H, d, J=11,19 Hz), 4,25 (3H, s), 3,56 (3H, s), 1,51 (9H, s).

**A553.3a**

A553.4: N,1-dimetil-7-(3-vinilfenil)-1,6-di-hidroimidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

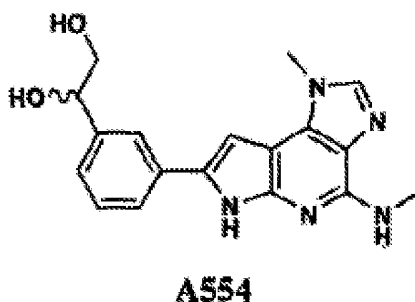
O composto **A553** foi preparado de um modo idêntico ao descrito no passo **A2.5**. HPLC: > 95%, tempo de retenção: 2,580 minutos (condição A). LC/MS (M+H)⁺ = 304. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ p.p.m. 8,08 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,54 - 7,59 (1H, m), 7,29 - 7,35 (2H, m), 7,11 (1H, s), 6,72 (1H, dd, J=17,80,11,19 Hz), 5,82 (1H, d, J=17,80 Hz), 5,22 (1H, d, J=10,68 Hz), 4,06 (3H, s), 3,17 (3H, s).

A553.5: N,1-dimetil-7-(3'-vinilbifenil-3-il)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

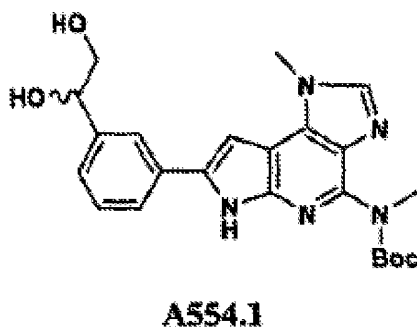
O composto **A553a** foi preparado de um modo idêntico ao descrito no passo **A2.5**. HPLC: 96%, tempo de retenção: 3,941 minutos (condição A). LC/MS (M+H)⁺ = 404. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ p.p.m. 8,06 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,31 - 7,40 (4H, m), 7,26 (1H, t, J=7,63 Hz), 7,15 (1H, s), 6,66 (1H, dd, J=17,80, 10,68 Hz), 5,75 (1H, d, J=17,80 Hz), 5,21 (1H, d, J=11,19 Hz), 4,05 (3H, s), 3,16 (3H, s).

Exemplo A554

1-(3-(1-Metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-fenil)-etano-1,2-diol, racémico



A554.1: 7-(3-(1,2-di-hidroxi-etil)-fenil)-1-metil-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



Preparou-se uma solução de **A553.3** (110 mg, 0,273 mmol) em THF (4 mL) a 0°C-5°C, adicionou-se água (1 mL), N-óxido de 4-metilmorfolina (0,217 mL, 0,105 mmol; 50% em peso em água) e depois acrescentou-se OsO₄ (0,231 mL; 2,5% em isopropanol). Aqueceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se durante 4 horas. Extinguiu-se a mistura de reacção com uma solução saturada de NaHSO₃ (6 mL), que se extraiu com EtOAC (10 mL x 2). Concentrou-se as fases orgânicas combinadas para se obter um produto impuro. Adicionou-se água (10 mL) ao produto e agitou-se durante 5 minutos. Recolheu-se o sólido como **A554.1** (70 mg, 59%). HPLC: 94%, tempo de retenção: 2,278 minutos (condição A). LC/MS (M+H)⁺ = 438. ¹H-NMR (400 MHz,

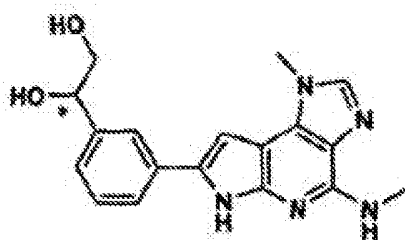
CD₃OD) δ p.p.m. 8,00 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,69 (1H, d, J=8,14 Hz), 7,35 (1H, t, J=7,63 Hz), 7,26 (1H, d, J=7,63 Hz), 7,16 (1H, s), 4,66 - 4,70 (1H, m), 4,09 (3H, s), 3,55 - 3,64 (2H, m), 3,28 (3H, s), 1,28 (9H, s).

A554.2: 1-(3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidro-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-fenil)-etano-1,2-diol

Preparou-se uma solução em suspensão de **A554.1** (70 mg, 0,16 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) a 0°C-5°C, e adicionou-se HCl 4 N em dioxano (0,5 mL, 2 mmol), gota a gota. Aqueceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se durante 1 hora. Recolheu-se o sólido como **A554** (55 mg, 92%). HPLC: 94%, tempo de retenção: 1,670 minutos (condição A). LC/MS (M+H)⁺ = 338. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ p.p.m. 8,10 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,56 (1H, d, J=7,63 Hz), 7,33 (1H, t, J=7,63 Hz), 7,25 (1H, d, J=7,63 Hz), 7,07 (1H, s), 4,66 (1H, dd, J=6,87, 4,83 Hz), 4,05 (3H, s), 3,53 - 3,62 (2H, m), 3,16 (3H, s).

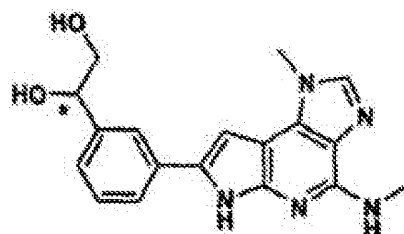
Exemplos A555 e A556

1-(3-(1-Metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-fenil)-etano-1,2-diol



A555

Enantiômero de eluição
mais rápida



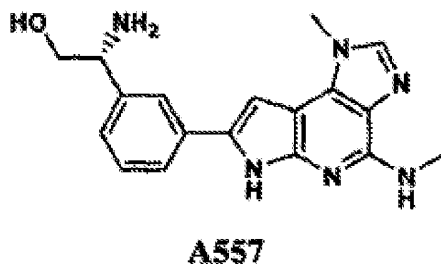
A556

Enantiômero de eluição
mais lenta

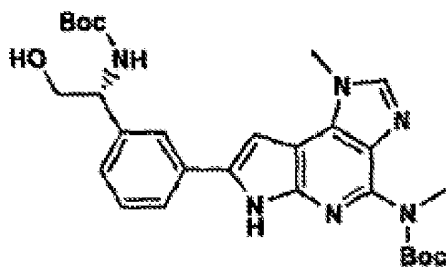
Submeteu-se o composto **A554** (55 mg, 0,147 mmol) a separação quiral (coluna 'Chiralcel OJ', 250 x 30 mm ID; 5 μ m, MeOH/IPA/DEA = 50:50:0,1; 16 mL/minuto) para se obter **A555** (21,8 mg, 87%). HPLC: > 95%, tempo de retenção: 1,690 minutos (condição A). HPLC quiral: > 99,9% e.e., tempo de retenção: 9,957 minutos (coluna 'Chiralcel OJ', 10 μ m, 4,6 x 250 mm; MeOH/IPA/DEA = 50:50:0,1; 0,7 mL/minuto). LC/MS (M+H)⁺ = 338. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ p.p.m. 7,78 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,56 (1H, d, J=7,70 Hz), 7,28 (1H, t, J=7,70 Hz), 7,15 (1H, d, J=7,70 Hz), 6,93 (1H, s), 4,66 (1H, dd, J=7,15, 4,67 Hz), 4,00 (3H, s), 3,56 - 3,64 (2H, m), 3,03 (3H, s) e **A556** (18,2 mg, 73%). HPLC: > 95%, tempo de retenção: 1,687 minutos (condição A). HPLC quiral: 96,8% e.e., tempo de retenção: 18,21 minutos (coluna 'Chiralcel OJ', 10 μ m, 4,6 x 250 mm; MeOH/IPA/DEA = 50:50:0,1; 0,7 mL/minuto). LC/MS (M+H)⁺ = 338. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ p.p.m. 7,78 (1H, s), 7,68 (1H, s); 7,57 (1H, d, J=7,70 Hz), 7,28 (1H, t, J=7,70 Hz), 7,15 (1H, d, J=7,70 Hz), 6,93 (1H, s), 4,66 (1H, dd, J=7,29, 4,81 Hz), 4,01 (3H, s), 3,46 - 3,72 (2H, m), 3,03 (3H, s).

Exemplo A557

(R)-2-Amino-2-(3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-(di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-fenil)-etanol



A557.1: (R)-2-terc-butiloxicarbonilamino-2-(3-(1-metil-4-(N-metil-terc-butiloxicarbonilamino)-1,6-di-hidroimidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-fenil)-etanol



Preparou-se uma solução de carbamato terc-butilo (17,6 mg, 0,15 mmol) em n-propanol (0,2 mL), adicionou-se uma solução de NaOH 1 N (0,15 mL, 0,15 mmol) e água (0,15 mL), depois acrescentou-se t-BuOCl (17 µL, 0,15 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 20 minutos. Arrefeceu-se a mistura de reacção até 0°C-5°C. Adicionou-se (DHQ)₂PHAL (1,95 mg, 0,0025 mmol) em n-propanol (0,16 mL) e depois **A553.3** (20 mg, 0,05 mmol) em n-propanol (0,4 mL). Por último, adicionou-se à mistura de reacção K₂O₈SO₄•2H₂O (0,74 mg, 0,002 mmol) a 0°C-5°C. A coloração da solução mudou de amarelo esbatido para verde e depois para amarelo. Agitou-se a mistura de reacção durante 2 horas a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura ambiente, extinguiu-se a mistura de reacção com uma solução saturada de NaHSO₃

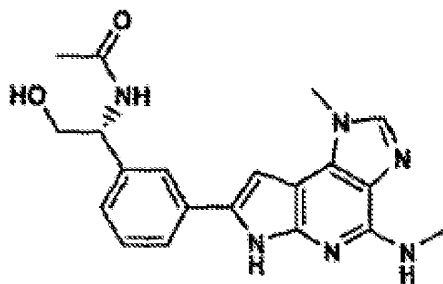
(1 mL), agitou-se durante 15 minutos e depois extraiu-se com EtOAc (1 mL x 3). Lavou-se as fases orgânicas combinadas com água (1 mL) e com salmoura (1 mL) e secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio. Filtrou-se e concentrou-se para se obter um produto impuro. Purificou-se numa coluna de gel de sílica com EtOAc/MeOH (a 20/1) para se obter **A557.1** (11,6 mg, 43%). HPLC: 90%, tempo de retenção: 3,040 minutos (condição A). LC/MS (M+H)⁺ = 537. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ p.p.m. 8,00 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,68 (1H, d, J=7,63 Hz), 7,34 (1H, t, J=7,63 Hz), 7,20 (1H, d, J=7,63 Hz), 7,16 (1H, s), 4,61 - 4,67 (1H, m), 4,10 (3H, s), 3,58 - 3,71 (2H, m), 3,28 (3H, s), 1,34 (9H, s), 1,28 (9H, s).

A557.2: (R)-2-amino-2-(3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-fenil)-etanol

Preparou-se uma solução em suspensão de **A557.1** (11,6 mg, 0,022 mmol) em CH₂Cl₂ (1 mL) a 0°C-5°C, e adicionou-se HCl 4 N em dioxano (0,4 mL, 1,6 mol), gota a gota. Aqueceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se durante 20 minutos. Recolheu-se o sólido como **A557** (5 mg, 56%). HPLC: 93%, tempo de retenção: 1,580 minutos (condição A). HPLC quiral: 88,2% e.e., tempo de retenção: 12,05 minutos (coluna 'Chiralpak AD', 10 µm, 4,6 x 250 mm; Hex/MeOH/IPA/DEA = 60/20/20/0,1; 1,8 mL/minuto). LC/MS (M+H)⁺ = 337. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ p.p.m. 8,15 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,73 (1H, d, J=7,63 Hz), 7,45 (1H, t, J=7,88 Hz), 7,30 (1H, d, J=7,63 Hz), 7,15 (1H, s), 4,33 (1H, dd, J=7,88, 4,32 Hz), 4,07 (3H, s), 3,83 - 3,89 (1H, m), 3,74 - 3,81 (1H, m), 3,16 (3H, s).

Exemplo A558

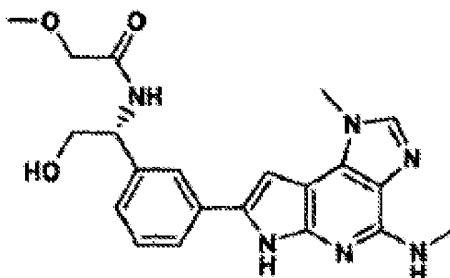
(R)-N-(2-hidroxi-1-(3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-fenil)-etil)-acetamida

**A558**

Preparou-se uma solução de A557 (4,5 mg, 0,0134 mmol) e trietilamina (6,51 μ L, 0,0468 mol) em diclorometano (0,5 mL) a 0°C-5°C, adicionou-se cloreto de acetilo (0,99 μ L, 0,014 mmol), agitou-se mistura de reacção a 0°C-5°C durante 10 minutos, aqueceu-se até à temperatura ambiente e agitou-se durante 10 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção e purificou-se por HPLC preparativa (condição G) para se obter **A558** (1,6 mg, 32%). HPLC: > 95%, tempo de retenção: 1,712 minutos (condição A). LC/MS (M+H)⁺ = 379. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ p.p.m. 7,76 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,54 (1H, d, J=7,63 Hz), 7,26 (1H, t, J=7,88 Hz), 7,08 (1H, d, J=8,14 Hz), 6,91 (1H, s), 4,93 (1H, dd, J=7,38, 5,34 Hz), 3,98 (3H, s), 3,63 - 3,75 (2H, m), 3,01 (3H, s), 1,94 (3H, s).

Exemplo A559

(R)-N-(2-Hidroxi-1-(3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-fenil)-etil)-2-metoxiacetamida

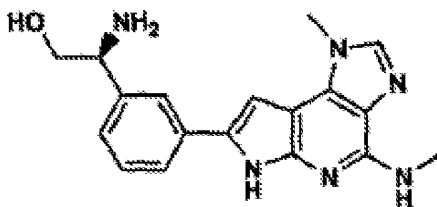


A559

O composto **A559** foi preparado de um modo idêntico ao descrito para **A558**. HPLC: 90%, tempo de retenção: 1,963 minutos (condição A). LC/MS $(M+H)^+ = 409$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ p.p.m. 8,16 – 8,22 (1H, m), 7,72 – 7,75 (1H, m), 7,65 – 7,69 (1H, m), 7,42 – 7,47 (1H, m), 7,30 – 7,35 (1H, m), 7,16 – 7,19 (1H, s), 5,07 – 5,12 (1H, m), 4,15 (3H, s), 3,95 – 3,98 (2H, m), 3,84 – 3,88 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,26 (3H, s).

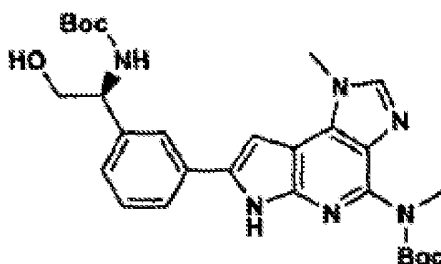
Exemplo A560

(S)-2-Amino-2-(3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-fenil)-etanol



A560

A560.1: (S)-2-terc-butiloxicarbonilamino-2-(3-(1-metil-4-(N-metil-terc-butiloxicarbonilamino)-1,6-di-hidroimidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-fenil)-etanol



A560.1

Preparou-se uma solução de carbamato de terc-butilo (17,6 mg, 0,15 mmol) em n-propanol (0,2 mL), adicionou-se uma solução de NaOH 1 N (0,15 mL, 0,15 mmol), água (0,15 mL) e depois t-BuOCl (17 µL, 0,15 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 20 minutos. Arrefeceu-se a mistura de reacção até 0°C-5°C. Adicionou-se (DHQD)₂PHAL (1,95 mg, 0,0025 mmol) em n-propanol (0,16 mL) e depois **A553.3** (20 mg, 0,05 mmol) em n-propanol (0,4 mL). Por último, adicionou-se à mistura de reacção K₂OsO₄•2H₂O (0,74 mg, 0,002 mol) a 0°C-5°C. A coloração da solução passou de amarelo esbatido para verde e depois para amarelo. Agitou-se a mistura de reacção durante 2 horas a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura ambiente, extinguiu-se a mistura de reacção com uma solução saturada de NaHSO₃ (1 mL), agitou-se durante 15 minutos e extraiu-se com EtOAc (1 mL x 3). Lavou-se as fases orgânicas combinadas com água (1 mL), e com salmoura (1 mL) e secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio. Filtrou-se e concentrou-se para se obter um produto impuro. Purificou-se o produto por TLC numa coluna de pratos preparativa através de gel de sílica, com EtOAc/MeOH (a 10/1), para se obter **A560.1** (13,4 mg,

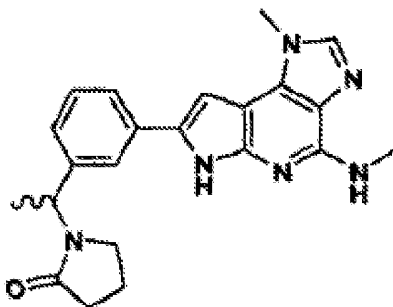
50%). HPLC: 89%, tempo de retenção: 3,051 minutos (condição A). LC/MS (M+H)⁺ = 537.

A560.2: (S)-2-amino-2-(3-(1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-fenil)-etanol

Preparou-se uma solução em suspensão de **A560.1** (13,4 mg, 0,025 mmol) em CH₂Cl₂ (1 mL) a 0°C-5°C, e adicionou-se HCl 4 N em dioxano (0,4 mL, 1,6 mol), gota a gota. Aqueceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente, agitou-se durante 20 minute e concentrou-se para se obter um produto impuro. Purificou-se o produto por TLC numa coluna preparativa de pratos através de gel de sílica, com CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (a 90/15/1,5), para se obter **A560** (5,2 mg, 62%). HPLC: 91%, tempo de retenção: 1,582 minutos (condição A). HPLC quiral: 88,8% e.e., tempo de retenção: 15,69 minutos (coluna 'Chiralpak AD', 10 µm, 4,6 x 250 mm; Hex/MeOH/IPA/DEA = 60/20/20/0,1; 1,8 mL/minuto). LC/MS (M+H)⁺ = 337. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ p.p.m. 7,90 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,71 (1H, d, J=8,14 Hz), 7,42 (1H, t, J=7,63 Hz), 7,25 (1H, d, J=7,63 Hz), 7,07 (1H, s), 4,07 - 4,16 (4H, m), 3,78 - 3,88 (1H, m), 3,64 - 3,75 (1H, m), 3,15 (3H, s).

Exemplo A561

1-(1-(3-(1-Metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-fenil)-etil)-pirrolidina-2-ona

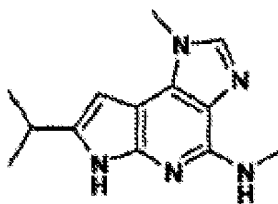
**A561**

A uma solução de **A131** (8 mg, 0,02 mmol) em THF (5 mL) adicionou-se DIPEA (0,018 mL) e depois cloreto de 4-clorobutanoílo (0,0072 mL, 0,06 mol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 30 minutos e depois repartiu-se entre EtOAc e uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 . Lavou-se a camada de EtOAc com água e com salmoura, secou-se sobre MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se até à secura. Dissolveu-se o resíduo assim obtido em THF (5 mL), arrefeceu-se em banho de gelo e adicionou-se um excesso de hidreto de sódio (95%). Aqueceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente de um dia para o outro e depois manteve-se a uma temperatura de refluxo suave. Adicionou-se uma nova porção de hidreto de sódio. Após 3 horas ao refluxo, adicionou-se KOtBu (sólido, quantidade em excesso) e manteve-se sob aquecimento durante 48 horas. Colocou-se o material num tubo fechado estanquemente em conjunto com KOtBu fresco e aqueceu-se a 85°C de um dia para o outro. Extinguiu-se a mistura de reacção com água, extraiu-se com EtOAc, concentrou-se os materiais orgânicos impuros e purificou-se ainda por HPLC preparativa de fase inversa para se obter o produto desejado (0,92 mg, 1 x TFA) com o aspecto de uma película límpida. Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 2,7 minutos. (Coluna:

'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,2% de H₃PO₄; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,2% de H₃PO₄) e LC/MS M⁺¹ = 389,4.

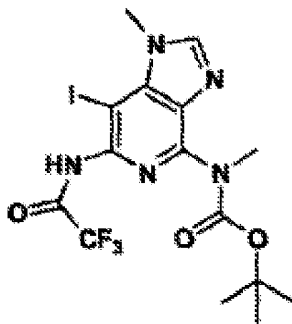
Exemplo A562

7-Isopropil-N,1-dimetil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]piridina-4-amina



A562

A562.1: 7-iodo-1-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo

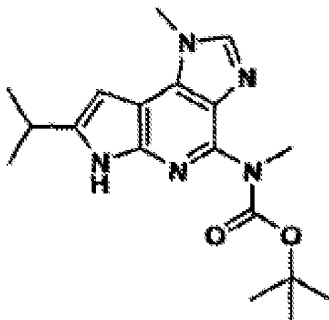


A562.1

A uma solução de **A1.12** (100 mg, 0,248 mmol) em THF (5 mL) e trietilamina (0,038 mL), à temperatura ambiente, adicionou-se, gota a gota, anidrido trifluoroacético (0,070 mL, 0,496 mmol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente de um dia para o outro, depois diluiu-se com EtOAc (15 mL) e lavou-se com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). Lavou-se a camada de EtOAc com água (10 mL)

e com salmoura (10 mL), depois secou-se sobre MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se até à secura para se obter **A562.1** com o aspecto de um sólido amarelo (118 mg). Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 2,76 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H_2O e 0,2% de H_3PO_4 ; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H_2O e 0,2% de H_3PO_4) e LC/MS $\text{M}^{+\text{Na}}$ = 522,01.

A562.2: 7-isopropil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



A562.2

Preparou-se uma solução de **A562.1** (20 mg, 0,04 mmol), 3-metilbut-1-ino (0,006 mL), trifenilfosfina com suporte de polímero (3 mmol/g, 12 mg), CuI (2,3 mg, 0,012 mmol) e carbonato de potássio (11,1 mg, 0,08 mmol) em DMF (0,6 mL), aqueceu-se num reactor de microondas 'Personal Chemistry' durante 1 hora a 160°C e depois durante mais 30 minutos a 160°C . Filtrou-se o material através de frita de vidro, lavou-se com metanol e purificou-se por HPLC preparativa de fase inversa para se obter **A562.2** (4,3 mg, 1 x TFA). Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 2,68 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H_2O e 0,2% de

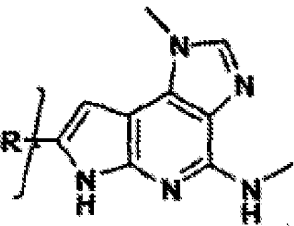
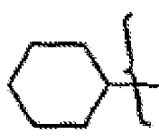
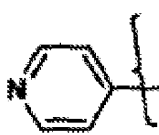
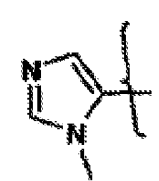
H₃PO₄; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,2% de H₃PO₄) e LC/MS M⁺ = 344,2.

A562: 7-isopropil-N,1-dimetil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

A uma solução de **A562.2** (4 mg, 1 x TFA) em metanol (1 mL) adicionou-se HCl/dioxano (4 N, 2 mL). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente, até se determinar que a reacção estava completa por análise por HPLC, depois evaporou-se e secou-se sob uma pressão hipobárica elevada para se obter o **A562** com o aspecto de um sólido esbranquiçado (2,5 mg, 1 x HCl). Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 2,22 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H₂O e 0,2% de H₃PO₄; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H₂O e 0,2% de H₃PO₄) e LC/MS M⁺ = 244,2.

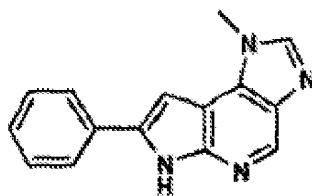
Os compostos dos exemplos **A563** a **A565** apresentados no quadro **A72** foram preparados de um modo idêntico ao descrito no exemplo **A562**.

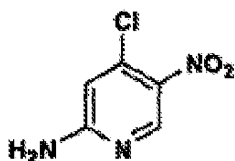
Quadro A27

				
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
A563		7-ciclo-hexil-N,1-dimetil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	2,90	284,2
A564		N,1-dimetil-7-(piridina-4-il)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	1,36	279,2
A565		N,1-dimetil-7-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-amina	0,69	282,3

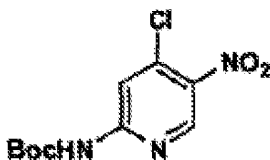
Exemplo B1

1,6-Di-hidro-1-metil-7-fenilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridina

**B1**

B1.1: 4-cloro-5-nitropiridina-2-amina**B1.1**

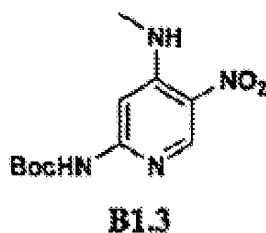
Dissolveu-se 3-nitro-4-cloropiridina (25 g, 157 mmol), comercialmente disponível, em amónia líquida (1,4 L), adicionou-se KMnO_4 (50 g, 316 mmol) e agitou-se a mistura durante 5 horas à temperatura da amónia líquida. Aqueceu-se a mistura de até à temperatura ambiente e deixou-se evaporar a amónia. Adicionou-se água (1,5 L) e extraiu-se a mistura com clorofórmio (10 x 2 L) durante 20 horas. Lavou-se a camada orgânica com água e com salmoura, separou-se, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna através de gel de sílica 60-120, utilizando clorofórmio como eluente, para se obter 11,2 g (40%) de **B1.1** com o aspecto de um sólido amarelo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,58 (s, 1H). LCMS $(\text{M-H})^+ = 173$.

B1.2: 4-cloro-5-nitropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo**B1.2**

Dissolveu-se **B1.1** (10 g, 57,6 mmol) em acetonitrilo anidro (750 mL) e adicionou-se DMAP (1,41 g, 12 mmol). Arrefeceu-se a mistura de reacção até 0°C e adicionou-se,

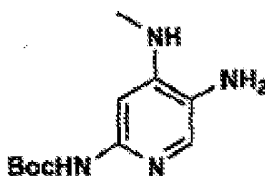
gota a gota, dicarbonato de di-terc-butilo (16,34 g, 75 mmol), com o auxílio de um funil de adição, durante 30 minutos. Aqueceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura de reacção e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e com uma solução de salmoura, separou-se, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna, utilizando 5% de acetato de etilo em éter de petróleo, para se obter 9 g (57%) de **B1.2** com um aspecto amarelo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,93 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 1,49 (s, 9H). LCMS (M-H) $^+$ = 272.

B1.3: 4-(metilamino)-5-nitropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo



Dissolveu-se **B1.2** (9 g, 32,88 mmol) em THF anidro (50 mL), numa autoclave. Adicionou-se uma solução de metilamina (20% em THF, 2,59 g, 82 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção a 80°C durante 3 horas. Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida, adicionou-se metanol ao resíduo e arrefeceu-se até 0°C. Recolheu-se o sólido por filtração. Lavou-se a massa resultante da filtração com MeOH frio para se obter 8 g (91%) de **B1.3** com o aspecto de um sólido amarelo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,16 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,44 (s 1r, 1H), 7,27 (s, 1H), 2,92 (d, 3H), 1,47 (s, 9H). LCMS (M-H) $^+$ = 269.

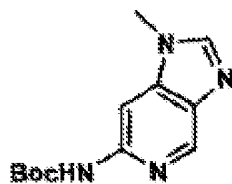
B1.4: 5-amino-4-(metilamino)-piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo



B1.4

Dissolveu-se **B1.3** (8 g, 30 mmol) em metanol (1000 mL). Adicionou-se cuidadosamente Pd/C (1 g) e submeteu-se a mistura a hidrogenação, à pressão de 2 kg, durante 12 horas, utilizando um dispositivo de Parr. Filtrou-se a mistura de reacção através de Celite e concentrou-se para se obter um produto impuro. Lavou-se o sólido com éter de petróleo para se obter 6,55 g (92%) de B1.4 com o aspecto de um sólido preto. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,12 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,25 (s lr, 2H), 2,74 (d, 3H), 1,44 (s, 9H). LCMS (M-H) $^+$ = 239.

B1.5: 1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-ilcarbamato de terc-butilo

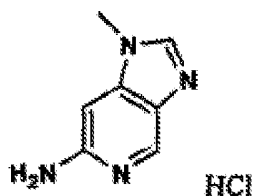


B1.5

Dissolveu-se **B1.4** (0,5 g, 2,1 mmol) em dietoximacetato de etilo (5 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 16 horas. Verteu-se a mistura de reacção sobre água (150 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 100 mL). Lavou-

se as camadas orgânicas combinadas com água e com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se para se obter o produto impuro, o qual se triturou com éter de petróleo e se filtrou para se obter 0,350 g (62%) de **B1.5** com o aspecto de um sólido castanho. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,71 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). LCMS (M-H) $^+$ = 249.

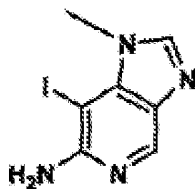
B1.6: sal cloridrato de 1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-amina



B1.6

Retomou-se **B1.5** (0,3 mg, 1,2 mmol) com HCl em THF (10 ml, solução 4 N) e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, lavou-se o sólido obtido com acetato de etilo e secou-se para se obter **B1.6**, 200 mg (90%), sob a forma do sal cloridrato. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,31 (s br, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,74 (s, 3H). LCMS (M-H) $^+$ = 149.

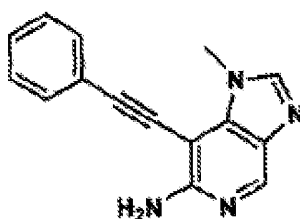
B1.7: 7-iodo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-amina



B1.7

Dissolveu-se **B1.6** (75 mg, 0,4 mmol) em metanol (2,5 mL) e adicionou-se acetato de sódio (66 mg, 0,8 mmol). Arrefeceu-se a mistura de reacção até 0°C adicionou-se progressivamente N-iodossuccinimida (100 mg, 0,44 mmol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 3 horas. Concentrou-se a mistura de reacção para remover os materiais voláteis e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica (60-120), utilizando como eluente clorofórmio-metanol (a 95:5), para se obter 70 mg (63%) de **B1.7** com o aspecto de um sólido amarelo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,02 (s, 3H). LCMS (M-H) $^+$ = 275.

B1.8: 1-metil-7-(2-feniletinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-amina



B1.8

Dissolveu-se **B1.7** (0,1 g, 0,364 mmol), cloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio(II) (0,412 g, 0,018 mmol) e trietilamina (0,5 mL) em DMF anidra (4 mL) e adicionou-se fenilacetileno (0,074 g, 0,73 mmol). Aqueceu-se a mistura de reacção a 75°C durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente, verteu-se sobre água, extraiu-se com acetato de etilo (2 x 30 mL), lavou-se com água e com uma solução de salmoura, separou-se a camada orgânica e evaporou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, utilizando como

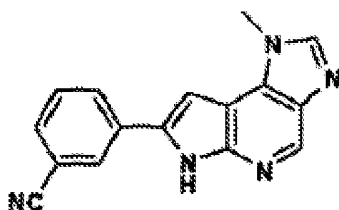
eluente 5% de acetato de etilo em éter de petróleo, para se obter 65 mg (72%) de **B1.8**. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 3H), 4,17 (s, 1H). LCMS $(\text{M}-\text{H})^+ = 249$.

B1.9: 1,6-di-hidro-1-metil-7-fenilimidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]piridina

Dissolveu-se **B1.8** (40 mg, 0,16 mmol) em N,N-dimetil-acetamida (1 mL) e adicionou-se terc-butóxido de potássio (40 mg, 0,36 mmol). Irradiou-se a mistura de reacção num reactor de microondas a 100°C durante 30 minutos. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente, verteu-se sobre água, extraiu-se com acetato de etilo (2 x 15 mL), lavou-se com água e com uma solução de salmoura, separou-se a camada orgânica e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto impuro por cristalização a partir de acetato de etilo para se obter 22 mg (55%) de **B1** com o aspecto de um sólido branco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,50-7,47 (t, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,21 (s, 3H). LCMS $(\text{M}-\text{H})^+ = 249$.

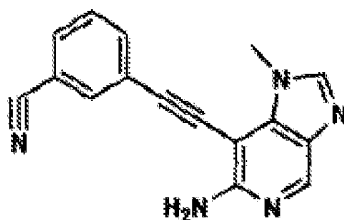
Exemplo B2

3-(1,6-Di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-benzonitrilo



B2

B2.1: 3-(6-amino-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il-etinil)-benzonitrilo



B2.1

Preparou-se uma mistura do composto **A1.7** (1 g, 3,65 mmol), 3-etinil-benzonitrilo (0,93 g, 7,3 mmol), cloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio(II) (0,13 g, 0,18 mmol) e trietilamina (10 mL) em DMF (20 mL) e agitou-se a 85°C durante 6 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente, removeu-se o solvente sob pressão reduzida e deixou-se recrystalizar o produto impuro a partir de acetato de etilo para se obter 0,66 g (66%) de **B2.1** com o aspecto de um sólido castanho. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,98-8,00 (m, 2H), 7,83-7,85 (d, 1H), 7,60-7,63 (t, 1H), 6,36 (s br, 2H) 4,03 (s, 3H). LCMS (M-H) $^+$ = 274.

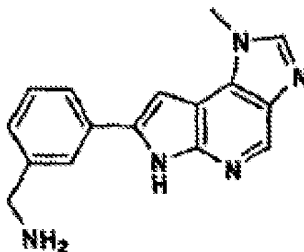
B2.2: 3-(1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridina-7-il)-benzonitrilo

Retomou-se 0,66 g (2,4 mmol) de **B2.1** em N,N-dimetilacetamida (15 mL) e adicionou-se 0,6 g (5,4 mmol) de terc-butóxido de potássio. Irradiou-se a mistura de reacção num reactor de microondas a 110°C durante 30 minutos. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente, verteu-se sobre água, extraiu-se com acetato de etilo (3 x 250 mL) e lavou-se com água e com uma solução de

salmoura. Purificou-se o produto por cristalização a partir de acetato de etilo para se obter 350 mg (58%) de **B2** com o aspecto de um sólido castanho. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29–8,31 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74–7,76 (d, 1H), 7,64–7,69 (t, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,11 (s, 3H). LCMS $(\text{M-H})^+ = 274$.

Exemplo B3

3-(1,6-Di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-benzenometanamina



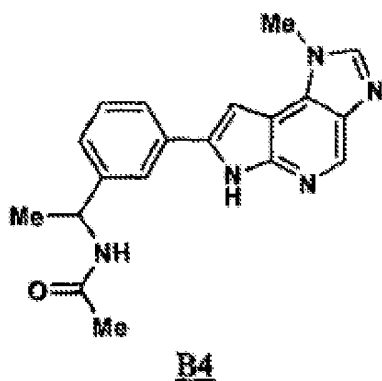
B3

Submeteu-se 325 mg (1,12 mmol) do composto **B2** a hidrogenação, utilizando níquel de Raney (300 mg) em metanol (30 mL) e uma solução aquosa de NH_3 (6 mL), à pressão de 5 kg, durante 48 horas. (A análise por HPLC indicou a presença de material de partida). Filtrou-se a mistura de reação através de Celite, concentrou-se o filtrado e submeteu-se novamente o material impuro a hidrogenação, utilizando 300 mg de níquel de Raney em 30 mL de metanol e uma solução aquosa de NH_3 (6 mL), à pressão de 5 kg, durante 48 horas. Filtrou-se a mistura de reação através de Celite e concentrou-se o filtrado. Deixou-se recrystalizar o material impuro a partir de acetato de etilo para se obter 200 mg do produto **B3** com o aspecto de um sólido castanho (61%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,60

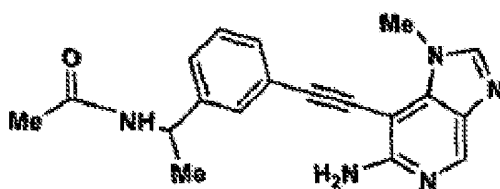
(s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86-7,88 (d, 1H), 7,52-7,54 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,0 (s, 2H). LCMS (M-H)⁺ = 278.

Exemplo B4

N-[1-[3-(1,6-Di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-fenil]-etil]-acetamida



B4.1: N-(1-(3-((6-amino-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-etinil)-fenil)-etilacetamida



B4.1

Preparou-se uma solução de **B1.7** (0,20 g, 0,73 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio II (30,74 mg, 0,044 mol) e trietilamina (2,94 mL, 21,2 mmol) em DMF (2,0 mL) e desgaseificou-se durante diversos minutos com árgon. Adicionou-se **A56.1b** (0,137 g, 0,73 mmol), ao longo de 7 minutos e em diversas porções pequenas, aquecendo a 90°C sob uma atmosfera de Ar. Depois de se completar a adição,

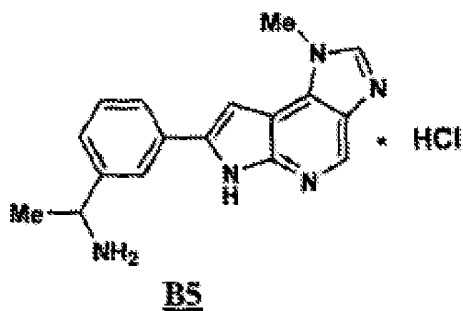
manteve-se sob aquecimento a 90°C durante 1 hora. Adicionou-se uma segunda porção de **A56.1b** (70,0 mg, 0,37 mmol), em pequenas porções, e manteve-se sob aquecimento a 90°C durante 1 hora. Evaporou-se a mistura de reacção até à secura sob uma pressão hipobárica. Submeteu-se a cromatografia rápida através de gel de sílica, efectuando a eluição com um gradiente de EtOAc:hexano e depois com um gradiente de EtOAc:MeOH:hidróxido de amónio, e de triturou-se com éter para se obter 0,2113 g de **B4.1** com o aspecto de um sólido amarelo (86,6%). HPLC (C): 86,05%, tempo de ret. 1,83 minutos, LC/MS (M+H)⁺ = 373,36.

B4.2: N-[1-[3-(1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]piridin-7-il)-fenil]-etil]-acetamida

Preparou-se uma solução de **B4.1** (0,155 g, 0,46 mmol) e terc-butóxido de potássio (0,58 mL, solução 1,0 M em THF, 0,58 mmol) em 2,61 mL de DMA e aqueceu-se a 90°C durante 40 minutos, sob uma atmosfera de Ar. Depois de se remover o DMA, purificou-se o produto impuro por HPLC preparativa de fase inversa para se obter 109,8 mg de **B4** com o aspecto de um sólido amarelo pálido (53%, assumindo 1,0 sal TFA). HPLC (C): 98,14%, tempo de ret. 1,87 minutos, LC/MS (M+H)⁺ = 334,33.

Exemplo B5

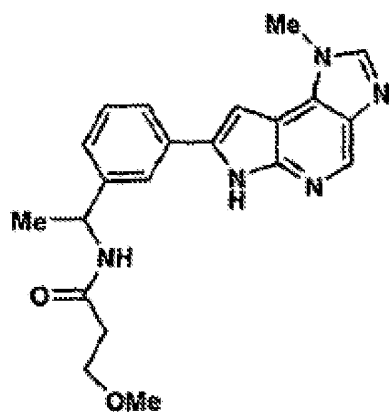
3-(1,6-Di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-α-metil-benzenometanamina



Preparou-se uma solução de **B4** (103,1 mg, 0,23 mmol) em EtOH (3,0 mL) e HCl concentrado (3,0 mL) e aqueceu-se num tubo de pressão fechado estanqueamente a 150°C durante 4 horas e 15 minutos. Evaporou-se a mistura de reacção até à secura sob uma pressão hipobárica com tolueno para se obter **B5** com o aspecto de um sólido amarelo (75,7 mg, 100%). HPLC (C): 97,0%, tempo de ret. 1,50 minutos, LC/MS (M+H)⁺ = 292,45.

Exemplo B6

N-[1-[3-(1,6-Di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-
piridin-7-il)-fenil]-etil]-3-metoxi-pronanamida

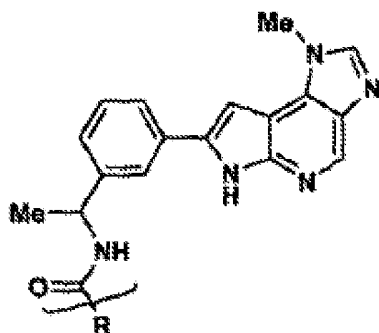


Adicionou-se diisopropiletilamina (26,1 µL, 0,153 mmol) a uma solução de **B4** (10,0 mg, 0,0305 mmol), EDC

(11,70 mg, 0,061 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (5,60 mg, 0,037 mmol) e ácido 3-metoxipropiônico (3,76 µL, 0,040 mmol) em DMF (0,70 mL). Aqueceu-se a mistura de reacção a 60°C durante 1 hora e 10 minutos, em recipientes fechados sobre uma plataforma de agitação. Depois de se remover o solvente, purificou-se o produto impuro por HPLC preparativa de fase inversa para se obter 11,60 mg de **B6** com o aspecto de um sólido amarelo pálido (68%, assumindo 1,0 mol de TFA). HPLC (C): 95%, tempo de ret. 1,97 minutos, LC/MS (M+H)⁺ = 378,47.

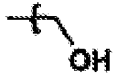
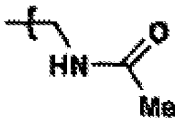
Exemplos B7 a B11

Os compostos dos exemplos **B7** a **B11** foram preparados de um modo idêntico ao utilizado para o exemplo **B6**.



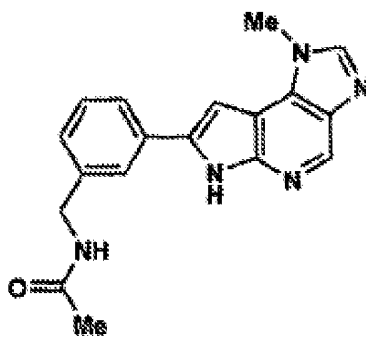
Quadro B1

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
B7		N-[1-[3-(1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-fenil]-etil]-1-hidroxiciclopropanocarboxamida	1,96	376,47

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
B8		N-[1-[3-(1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-fenil]-etil]-2-hidroxi-acetamida	1,82	350,42
B9		2-(acetilamino)-N-[1-[3-(1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-fenil]-etil]-acetamida	1,81	391,46
B10		N-[1-[3-(1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-fenil]-etil]-2-metoxi-acetamida	1,99	364,44

Exemplo B11

N-[[3-(1,6-Di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-fenil]-metil]-acetamida

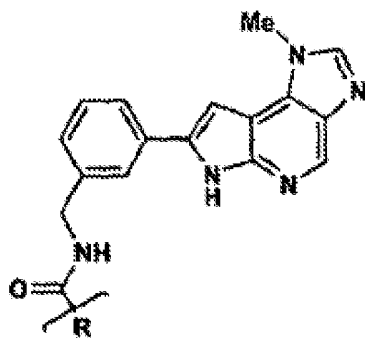
**B11**

Adicionou-se diisopropiletilamina (24,7 µL, 0,184 mmol) a uma solução de **B3** (10,0 mg, 0,036 mmol), EDC (13,82 mg, 0,072 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (6,63 mg, 0,043 mmol) e ácido acético (2,68 µL, 0,046 mmol) em DMF (0,72 mL). Aqueceu-se a mistura de reacção a 60°C

durante 50,0 minutos, em recipientes fechados sobre uma plataforma de agitação. Depois de se remover o solvente, purificou-se o produto impuro por HPLC preparativa de fase inversa para se obter 9,3 mg de **B11** com o aspecto de um sólido brônzeo (60%, assumindo 1,0 mol de TFA). HPLC (C): 91,1%, tempo de ret. 1,73 minutos, LC/MS $(M+H)^+ = 320,36$.

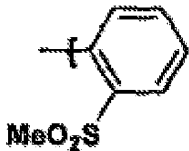
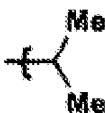
Exemplos B12 a B16

Os compostos dos exemplos **B12** a **B16** foram preparados de um modo idêntico ao utilizado para o exemplo B11.



Quadro B2

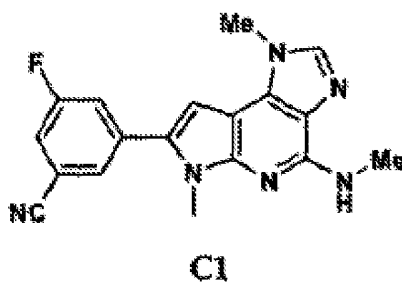
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
B12		N-[[3-(1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-fenil]-metil]-3-metoxi-propanamida	1,73	364,39
B13		N-[[3-(1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-fenil]-metil]-2-piridinacarboxamida	2,22	383,37

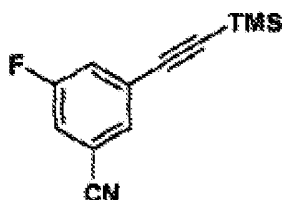
Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
B14		N-[[3-(1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-fenil]-metil]-2-(metilsulfonyl)-benzamida	2,00	460,33
B15		2-ciano-N-[[3-(1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-fenil]-metil]-acetamida	1,67	345,38
B16		N-[[3-(1,6-di-hidro-1-metilimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-fenil]-metil]-2-metil-propanamida	1,92	348,42

Condições de HPLC utilizadas para terminar os tempos de retenção; condições LCMS = **B**: gradiente de 4 minutos de 0%-100% de B em A (A; 0,1% de TFA em água/metanol a 90/10; B; 0,1% de TFA em água/metanol a 10/90), utilizando uma coluna 'Waters Sunfire C18' (4,6 x 50 mm) com um comprimento de onda de detecção de 220 nanómetros.

Exemplo C1

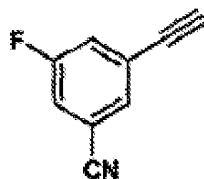
3-(1,6-Dimetil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo



C1.1: 3-flúor-5-((trimetilsilil)-etinil)-benzonitrilo**C1.1**

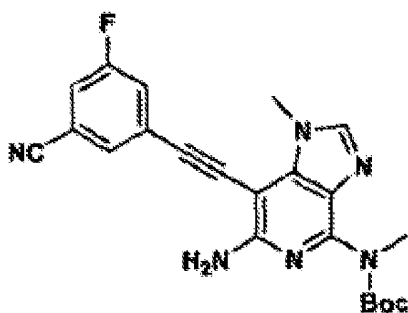
Preparou-se uma solução de 3-bromo-5-fluorobenzonitrilo (5 g, 25 mmol), comercialmente disponível, e trietilamina (35 mL) em 35 mL de THF e fez-se borbulhar azoto durante 10 minutos. Depois adicionou-se trimetilsililacetileno (5,0 g, 50 mmol), iodeto de cobre (60 mg, 0,31 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (80 mg, 0,11 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção com uma manta de aquecimento. Após uma exotermia inicial, aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 3 horas. Concentrou-se a mistura de reacção num evaporador rotativo, diluiu-se o resíduo escuro com hexano e lavou-se com água três vezes. Filtrou-se a camada de hexano através de Celite e concentrou-se o filtrado para se obter um óleo castanho. Utilizou-se o material impuro sem mais purificação. LCMS B: tempo de ret. 3,96 minutos, $(\text{M}+\text{H}) = 218,14$. ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7,57 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 0,26 (s, 9H).

C1.2: 3-etinil-5-fluorobenzonitrilo

**C1.2**

A uma solução de 5,4 g (0,025 mol) de **C1.1** em 40 mL de THF adicionou-se 1 mL de uma solução de hidróxido de potássio a 30% em água. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 1 hora. Concentrou-se a mistura de reacção num evaporador rotativo e diluiu-se o resíduo escuro com acetato de etilo. Lavou-se o extracto com água e com salmoura e concentrou-se. Purificou-se o produto numa coluna de gel de sílica, utilizando 5% de acetato de etilo em hexano, para se obter 2,5 g (69%) de **C1.2** com o aspecto de um sólido branco. LCMS B: tempo de ret. 2,63 minutos, $(M+H)^+ = 145,98$. ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7,57 (s, 1H), 7,42 (dm, 1H), 7,35 (dm, 1H), 3,25 (s, 1H).

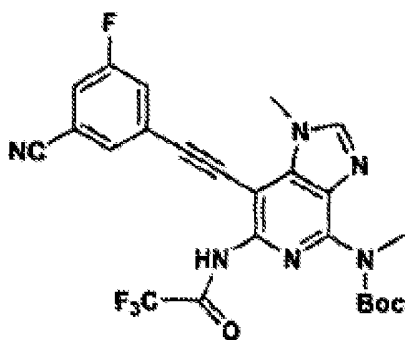
C1.3: 6-amino-7-((3-ciano-5-fluorofenil)-etinil)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo

**C1.3**

Adicionou-se **A1.12**, 6-amino-7-iodo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo, (3,2

g, 7,9 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (270 mg, 0,38 mmol), 3-etinil-5-fluorobenzonitrilo (**C1.2**) (1,5 g, 10 mmol), CuI (75 mg, 0,39 mmol) e diisopropilamina (15 mL) a N,N-dimetilformamida (15 mL). Aqueceu-se a mistura de reacção a 90°C (em banho de óleo pré-aquecido) durante 60 minutos. Adicionou-se mais 3-etinil-5-fluorobenzonitrilo (**C1.2**) (0,5 g, 3,4 mmol) à mistura de reacção e aqueceu-se durante mais 60 minutos. Arrefeceu-se a mistura de reacção, diluiu-se com acetato de etilo e lavou-se diversas vezes com água. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica (50%-70% de acetato de etilo/hexano) para se obter 3,0 g (90%) de **C1.3**. LCMS B: tempo de ret. 2,98 minutos, $(M+H)^+ = 421,31$. ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (dm, 1H), 7,35 (dm, 1H), 5,00 (s 1r, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

C1.4: 7-((3-ciano-5-fluorofenil)-etinil)-1-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo

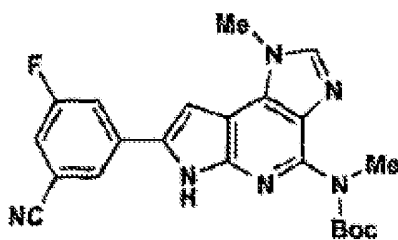


C1.4

Preparou-se uma solução de **C1.3** (2,9 g, 6,9 mmol) e trietilamina (1,4 g, 14 mmol) em cloreto de metileno, arrefeceu-se em banho de gelo e tratou-se, gota a gota, com

uma solução de anidrido do ácido trifluoroacético (2,9 g, 13,8 mmol) em 4 mL de cloreto de metileno. Agitou-se a mistura de reacção a 0°C durante 1 hora. Lavou-se a mistura com água, com uma solução saturada de NaHCO₃ e com salmoura. Secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se para se obter 3,5 g de **C1.4** com o aspecto de um sólido brônzeo. LCMS B: tempo de ret. 3,38 minutos, (M+H-Boc)⁺ = 417,18.

C1.5: 7-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo

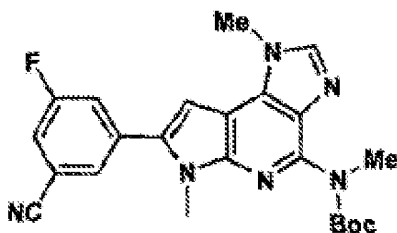


C1.5

Preparou-se uma solução de **C1.4** (1,7 g, 3,3 mmol) em dimetilacetamida (18 mL), tratou-se com K₂CO₃ (0,63 g, 4,6 mmol) e com diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (.55 mg, 0,08 mmol) e aqueceu-se a 110°C, em banho de óleo, durante 8 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção, diluiu-se com acetato de etilo e lavou-se diversas vezes com água. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e triturou-se o resíduo com metanol. Filtrou-se o sólido e enxaguou-se com uma mistura de CH₂Cl₂/hexano para se obter 0,77 g de **C1.5** com o aspecto de um sólido brônzeo. Concentrou-se os filtrados combinados e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, utilizando acetato de etilo como eluente, para se obter uma quantidade

suplementar de 200 mg de **C1.5**. LCMS : tempo de ret. 2,97 minutos, $(M+H)^+ = 421,26$, $(M+H-Boc)^+ = 321,26$.

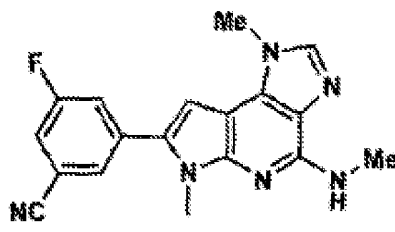
C1.6: 7-(3-ciano-5-fluorofenil)-1,6-dimetil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



C1.6

Preparou-se uma solução de **C1.5** (35 mg, 0,08 mmol) em DMF (2 mL), arrefeceu-se em banho de gelo e tratou-se com uma solução de $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ 1 M (0,2 mL, 0,2 mmol) em THF e depois com MeI (28 mg, 0,19 mmol). Agitou-se a mistura a 0°C durante 30 minutos e depois à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se diversas vezes o extracto orgânico com água e concentrou-se para se obter **C1.6** com o aspecto de um sólido brônzeo. LCMS B: tempo de ret. 2,99 minutos, $(M+H)^+ = 435,26$, $(M+H-Boc)^+ = 335,28$. ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7,82 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (dm, 1H), 7,41 (dm, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

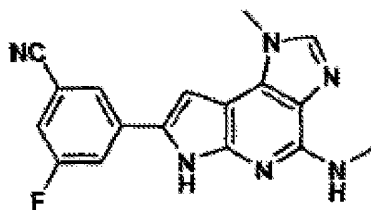
C1: 3-(1,6-dimetil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo

**C1**

Preparou-se uma solução de **C1.6** (36 mg, 0,08 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL), tratou-se com 6 mL de TFA e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com CH_2Cl_2 e concentrou-se num evaporador rotativo. Submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com 8% de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,8:7,2:92), para se obter 20 mg de **C1** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,65 minutos, $(\text{M}+\text{H})^+ = 335,27$. ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7,63 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,27 (dm, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,50 (s br, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,23 (d, $J = 5$ Hz, 3H).

Exemplo C2

3-[1,6-Di-hidro-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-5-flúor-benzonitrilo

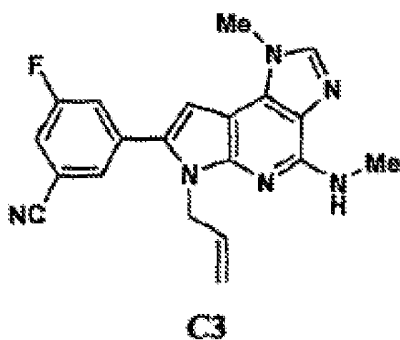
**C2**

Preparou-se uma solução de **C1.5** (25 mg, 0,06 mmol) em CH_2Cl_2 (0,25 mL), adicionou-se TFA (0,25 mL), gota a gota a 0°C - 5°C , aqueceu-se até à temperatura ambiente e agitou-se durante 20 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção e purificou-se por HPLC preparativa (condição G) para se

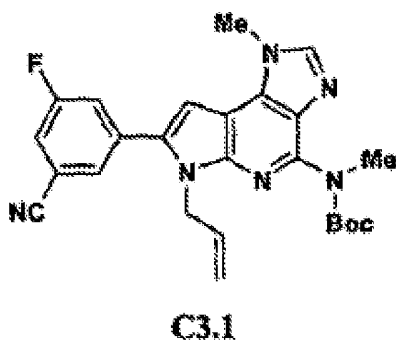
obter **C2** (7,5 mg, 23%). HPLC: > 95%, tempo de retenção: 2,382 minute LCMS (M+H)⁺ = 321. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ p.p.m. 8,18 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,01 (1H, d, J=10,17 Hz), 7,56 (1H, d, J=7,63 Hz), 7,52 (1H, s), 4,04 (3H, s), 2,99 (3H, s).

Exemplo C3

Sal trifluoroacetato de 3-(6-alil-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo



C3.1: 6-alil-7-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



Preparou-se uma solução de **C1.5** (42 mg, 0,10 mmol) em DMF (3 mL), arrefeceu-se em banho de gelo e tratou-se com uma solução 1 M de NaN(TMS)₂ (0,2 mL, 0,2 mmol) em THF e

depois com iodeto de alilo (33 mg, 0,20 mmol). Agitou-se a mistura a 0°C durante 30 minutos e depois à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se diversas vezes o extracto orgânico com água e concentrou-se para se obter **C3.1** com o aspecto de um sólido brônzeo. LCMS B: tempo de ret. 3,20 minutos, $(M+H)^+ = 461,26$, $(M+H-Boc)^+ = 361,26$.

Preparação alternativa de C3.1

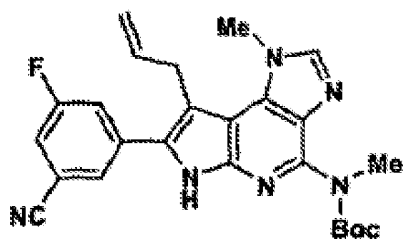
Preparou-se uma solução de **C2** (95 mg, 0,226 mmol) em DMF a 0°C-5°C, adicionou-se NaHMDS (0,407 mL, 0,407 mmol) e agitou-se mistura de reacção a 0°C-5°C durante 10 minutos. Adicionou-se, gota a gota, brometo de alilo a 0°C-5°C. Aqueceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção, depois adicionou-se água (2 mL) e agitou-se durante 5 minutos. Recolheu-se o sólido como **C3.1** (100 mg, 96%). HPLC: 78%, tempo de retenção: 3,178 minutos (condição B). LC/MS $(M+H)^+ = 461$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ p.p.m. 8,03 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J=9,66$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=8,14$ Hz), 7,08 (1H, s), 5,83 - 6,00 (1H, m), 4,93 - 5,04 (2H, m), 4,58 (1H, d, $J=17,29$ Hz), 4,02 - 4,12 (4H, m), 3,27 (3H, s), 1,19-1,34 (9H, m).

Preparação alternativa de C3.1

Preparou-se uma solução de **C1.5** (500 mg, 1,19 mmol) em DMF (8 mL), tratou-se com Cs_2CO_3 (900 mg, 2,8 mmol) e com brometo de alilo (500 mg, 4,1 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Diluiu-se a mistura com acetato de etilo (150 mL) e lavou-se diversas vezes com água. Concentrou-se a solução num evaporador

rotativo e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com 2%-3% de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,2:1,8:98-0,3:2,7:97), para se obter **C3.1** com o aspecto de um sólido amarelo claro. LCMS B: tempo de ret. 3,23 minutos, $(\text{M}+\text{H})^+ = 461,27$. ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7,87 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (dm, 1H), 7,39 (dm, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 5,03 (m, 2H), 4,83 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Também se obteve a partir da coluna, 100 mg de 8-alil-7-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo, **C3.1a**, com o aspecto de um sólido cor-de-laranja. LCMS B: tempo de ret. 2,61 minutos, $(\text{M}+\text{H}) = 461,36$.



C3.1a

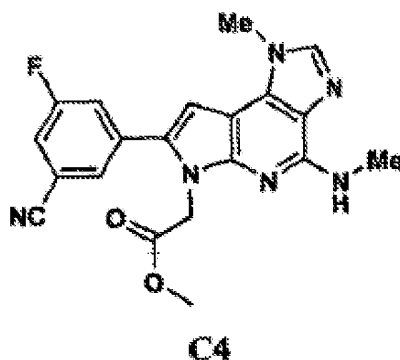
C3: sal trifluoroacetato de 3-(6-alil-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo

Preparou-se uma solução de **C2.1** (36 mg, 0,08 mol) em CH_2Cl_2 (2 mL), tratou-se com 6 mL de TFA e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com CH_2Cl_2 e concentrou-se num evaporador rotativo. Purificou-se o resíduo por HPLC preparativa e liofilizou-se para se

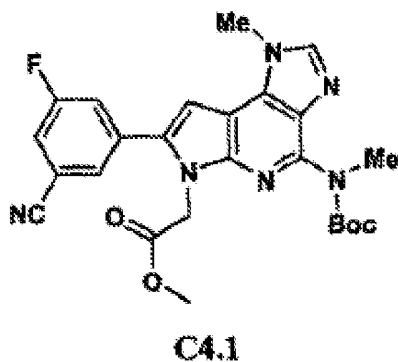
obter 5 mg de **C3** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,93 minutos, $(M+H)^+ = 361,33$.

Exemplo C4

2-(7-(3-Ciano-5-fluorofenil)-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-
[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-6(1H)-il)-acetato de metilo



C4.1: 2-(4-(terc-butoxicarbonil-(metil)-amino)-7-(3-ciano-
5-fluorofenil)-1-metilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-
6(1H)-il)-acetato de metilo



Preparou-se uma solução de **C1.5** (200 mg, 0,47 mmol) em DMF (2 mL), arrefeceu-se em banho de gelo e tratou-se com uma solução 1 M de $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (1,0 mL, 1,0 mmol) em THF e depois com bromoacetato de metilo (250 mg, 1,6 mmol). Agitou-se a mistura a 0°C durante 30 minutos e depois à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se o

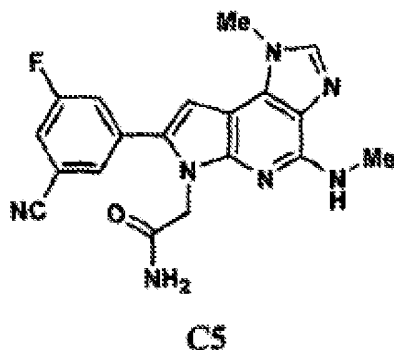
extracto orgânico diversas vezes com água, concentrou-se e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com acetato de etilo, para se obter 170 mg de **C4.1** com o aspecto de um sólido brônzeo. LCMS B: tempo de ret. 2,85 minutos, $(M+H)^+ = 493,26$. 1H NMR, 400 MHz, $CDCl_3$: 7,82 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

C4: 2-(7-(3-ciano-5-fluorofenil)-metil-4-(metilamino)-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-6(1H)-il)-acetato de metilo

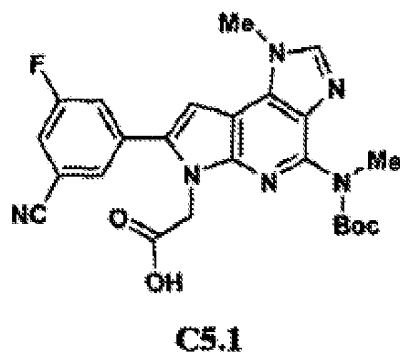
Preparou-se uma solução de **C4.1** (20 mg, 0,04 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL), tratou-se com 6 mL de TFA e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com CH_2Cl_2 e concentrou-se num evaporador rotativo. Submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com 10% de $NH_4OH/MeOH/CH_2Cl_2$ (a 1:9:90), para se obter 10 mg de **C4** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,61 minutos, $(M+H)^+ = 393,19$. 1H NMR, 400 MHz, $CDCl_3$: 7,67 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,53 (s 1r, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,15 (d, J= 5 Hz, 3H).

Exemplo C5

Sal trifluoroacetato de 2-(7-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-6(1H)-il)-acetamida



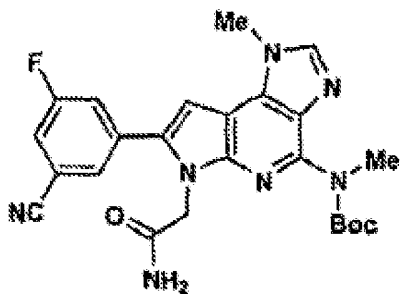
C5.1: ácido 2-(4-(terc-butoxicarbonil-(metil)-amino)-7-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-metilimidazo[4,5-d]pirrólo[2,3-b]-piridina-6(1H)-il)-acético



Preparou-se uma solução de **C4.1** (150 mg, 0,3 mmol) em MeOH/THF (3 mL/3 mL), tratou-se com 3 mL de NaOH 1 N e agitou-se à temperatura ambiente durante 5 horas. Acidificou-se com 4 mL de HCl 1 N e extraiu-se com acetato de etilo. Concentrou-se para se obter 100 mg de **C5.1** com o aspecto de um sólido.

LCMS B: tempo de ret. 2,67 minutos, $(M+H)^+ = 479,20$.

C5.2: 6-(2-amino-2-oxoetil)-7-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrólo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo

**C5.2**

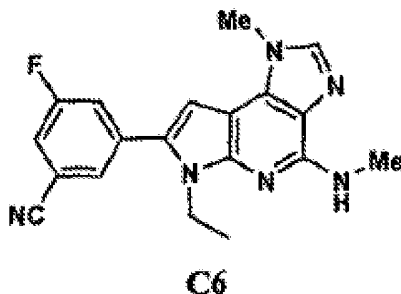
Preparou-se uma solução de **C5.1** (50 mg, 0,10 mmol) em THF/DMF (3 mL/ 1 mL), tratou-se com EDC (24 mg, 0,12 mmol), HOBT (18 mg, 0,12 mmol), Et₃N (12 mg, 0,12 mmol) e 3 mL de NH₃ 0,5 M (em dioxano) à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Removeu-se o solvente sob uma pressão hipobárica, dissolveu-se o resíduo em CH₂Cl₂ e lavou-se com água. Removeu-se o CH₂Cl₂ num evaporador rotativo e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com 8% de NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂, para se obter 20 mg de **C5.2**. LCMS B: tempo de ret. 2,33 minutos, (M+H) = 478,22.

C5: sal trifluoroacetato de 2-(7-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-6(1H)-il)-acetamida

Preparou-se uma solução de **C5.2** (20 mg, 0,04 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL), tratou-se com 6 mL de TFA e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com CH₂Cl₂ e concentrou-se num evaporador rotativo. Purificou-se o resíduo por HPLC preparativa e liofilizou-se para se obter 4 mg de **C5** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,05 minutos, (M+H)⁺ = 378,20.

Exemplo C6

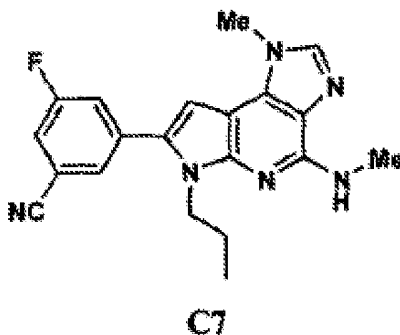
3-(6-Etil-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo



Este composto foi obtido partindo do intermediário **C1.5** (20 mg, 0,048 mmol) e de iodeto de etilo (36 mg, 0,22 mmol), utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C1**. Obteve-se 6 mg de **C6** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,93 minutos, $(M+H)^+ = 349,23$.

Exemplo C7

3-Flúor-5-(1-metil-4-(metilamino)-6-propil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)benzonitrilo

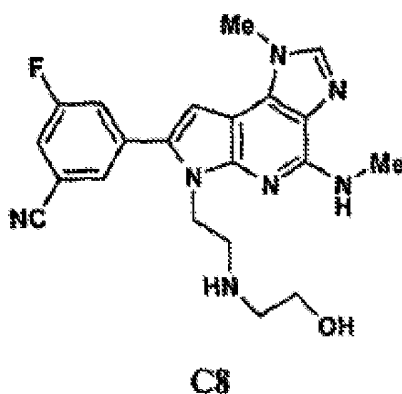


Este composto foi obtido partindo do intermediário **C1.5** (20 mg, 0,048 mmol) e de iodeto de etilo (40 mg, 0,24 mmol), utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C1**. Obteve-se 7 mg de **C7** com o aspecto de um sólido

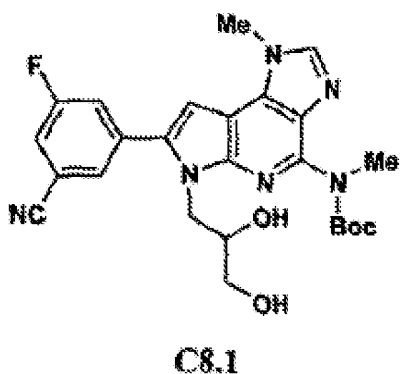
amarelo. LCMS B: tempo de ret. 3,11 minutos, $(M+H)^+ = 363,26$.

Exemplo C8

3-Flúor-5-(6-(2-(2-hidroxietilamino)-etil)-1-metil-4-(metil-amino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzonitrilo



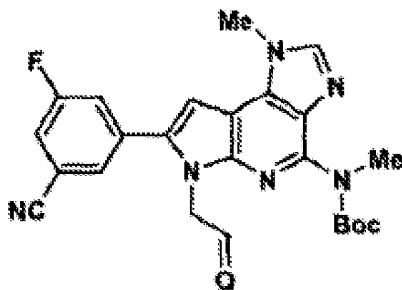
C8.1: 7-(3-ciano-5-fluorofenil)-6-(2,3-di-hidroxipropil)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



Preparou-se uma solução de **C3.1** (480 mg, 1,04 mmol) em THF (10 mL), tratou-se com N-óxido de N-metilmorfolina (257 mg, 2,19 mmol) em 2 mL de água e com 500 µL de uma solução aquosa a 4% de OsO₄. Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 2 dias e depois concentrou-se num

evaporador rotativo. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo e lavou-se com água, com uma solução de NaHSO_3 e com salmoura. Concentrou-se a solução num evaporador rotativo para se obter 490 mg de **C8.1** com o aspecto de um sólido. LCMS B: tempo de ret. 2,61 minutos, $(\text{M}+\text{H})^+ = 495,23$.

C8.2: 7-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-metil-6-(2-oxoetil)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo

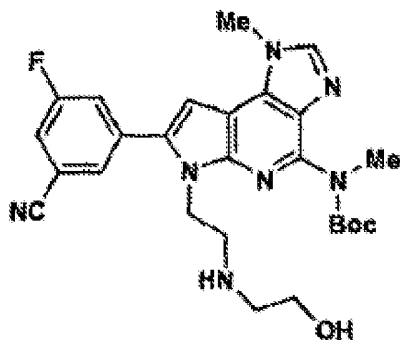


C8.2

Preparou-se uma solução de **C8.1** (450 mg, 0,91 mmol) em THF (15 mL), tratou-se com 5 mL de uma solução aquosa de NaIO_4 (500 mg, 2,34 mmol) e agitou-se de um dia para o outro à temperatura ambiente. Diluiu-se a solução com água e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se os extractos com água e com salmoura e concentrou-se para se obter 360 mg de **C8.2** com o aspecto de um sólido escuro.

Utilizou-se este material sem mais purificação. LCMS B: tempo de ret. 2,91 minutos. ES^- : $(\text{M}-\text{H})^- = 461,29$. ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 9,77 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

C8.3: 7-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-(2-hidroxietilamino)-etil)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo

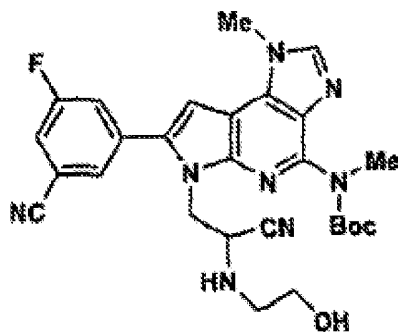


C8.3a

Preparou-se uma solução de **C8.2** (45 mg, 0,097 mmol) em MeOH (5 mL), tratou-se com etanolamina (85 mg, 1,39 mmol), com NaCNBH₃ (20 mg, 0,32 mmol), com 1 gota de AcOH e agitou-se de um dia para o outro à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura, diluiu-se o resíduo com NaOH 1 N e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se os extractos com água e com salmoura e concentrou-se para se obter um sólido, que se submeteu a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com 5% de NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂ (a 0,5:4,5:95), para se obter 20 mg de **C8.3a** com o aspecto de um sólido branco. LCMS B: tempo de ret. 2,16 minutos, (M+H)⁺ = 508,28. ¹H NMR, 400 MHz, CDCl₃: 7,83 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (dm, 1H), 7,42 (dm, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,56 (t, J=6 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 3,01 (t, J=6 Hz, 2H), 2,67 (t, J=5 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

A partir da coluna, também se obteve 15 mg de 6-(2-ciano-2-(2-hidroxietilamino)-etil)-7-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo, **C8.3b**, com o aspecto de um sólido branco. LCMS B: tempo de ret. 2,50 minutos,

$(M+H)^+ = 533,27$. ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7,86 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (dm, 1H), 7,46 (dm, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,01 (m, 1), 2,67 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).



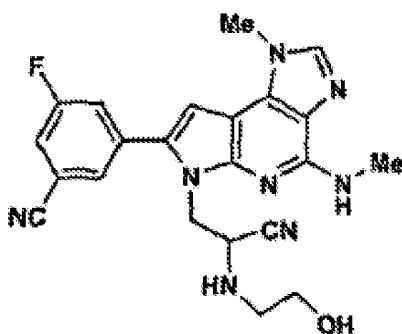
C8.3b

C8: 3-flúor-5-(6-(2-(2-hidroxietilaminoetil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-benzonitrilo

Preparou-se uma solução de **C8.3a** (20 mg, 0,039 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL), tratou-se com 6 mL de TFA e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com CH_2Cl_2 e concentrou-se num evaporador rotativo. Tratou-se o resíduo com NaOH 1 N, extraiu-se com CH_2Cl_2 e lavou-se com água e com salmoura. Removeu-se o solvente sob uma pressão hipobárica para se obter 10 mg de **C8** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 1,81 minutos, $(M+H)^+ = 408,31$. ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7,68 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (dm, 1H), 7,29 (dm, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,54 (t, J=5 Hz, 1H), 4,49 (t, J=4 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,55 (t, J=5 Hz, 2H), 3,20 (d, J=5 Hz, 3H), 3,07 (t, J=6 Hz, 2H), 2,73 (t, J=5 Hz, 2H).

EXEMPLO C9

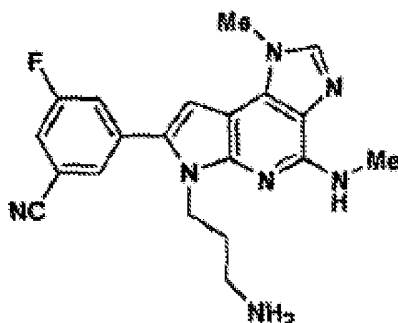
3-(6-(2-Ciano-2-(2-hidroxietilamino)-etil)-1-metil-4-(metil-amino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo



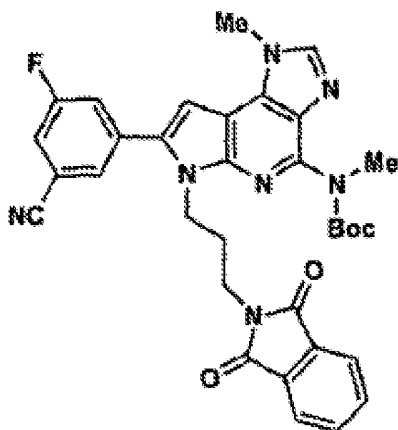
Preparou-se uma solução de **C8.3b** (15 mg, 0,028 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL), tratou-se com 5 mL de TFA e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com CH₂Cl₂ e concentrou-se num evaporador rotativo. Tratou-se o resíduo com NaOH 1 N, extraiu-se com CH₂Cl₂ e lavou-se com água e com salmoura. Removeu-se o solvente sob uma pressão hipobárica para se obter 10 mg de **C9** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,10 minutos, (M+H)⁺ = 433,28. ¹H NMR, 400 MHz, CDCl₃: 7,66 (s 1r; 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (dm, 1H), 7,32 (dm, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,64 (t 1r, J=5 Hz, 1H), 4,64 - 4,45 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,59 (t, J=5 Hz, 2H), 3,18 (d, J=5 Hz, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,72 (m, 1H).

EXEMPLO C10

3-(6-(3-(1,3-Dioxoisindolina-2-il)-propil)-1-metil-4-(metil-amino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo

**C10**

C10.1: 7-(3-ciano-5-fluorofenil-6-(3-(1,3-dioxoisindolina-2-il)-propil)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo

**C10.1**

Preparou-se uma solução de **C1.5** (42 mg, 0,10 mmol) em DMF (5 mL), tratou-se com Cs_2CO_3 (268 mg, 0,8 mmol) e N-(3-bromopropil)-ftalimida (120 mg, 0,45 mmol) e aqueceu-se a 95°C em banho de óleo durante 7 horas. Diluiu-se a mistura com acetato de etilo (150 mL) e lavou-se diversas vezes com água. Concentrou-se a solução num evaporador rotativo e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com 75% de acetato de etilo/hexano, para se obter 30 mg de **C10.1** com o aspecto de

um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 3,27 minutos, (M+H) = 608,30.

C10.2: 3-(6-(3-(1,3-dioxoisindolina-2-il)-propil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo

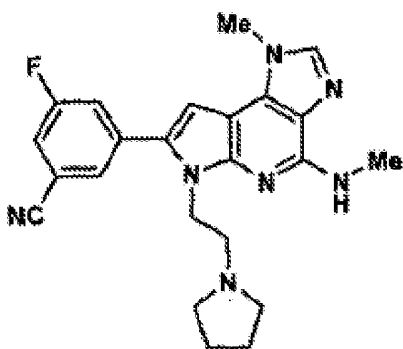
Preparou-se uma solução de **C10.1** (30 mg, 0,05 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL), tratou-se com 6 mL de TFA e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com CH₂Cl₂ e concentrou-se num evaporador rotativo. Tratou-se o resíduo com uma solução saturada de NaHCO₃ e extraiu-se com CH₂Cl₂. Evaporou-se o solvente sob uma pressão hipobárica e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂ (a 0,5:4,5:95), para se obter 20 mg de **C10.2** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,95 minutos, (M+H)⁺ = 508,22.

C103: 3-(6-(3-aminopropil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo

Preparou-se uma solução de **C10.2** (10 mg, 0,02 mmol) em etanol (6 mL), tratou-se com 1 mL de hidrazina, agitou-se e aqueceu-se ao refluxo durante 1 hora. Concentrou-se a mistura num evaporador rotativo, extraiu-se o resíduo com CH₂Cl₂ e lavou-se com água. Evaporou-se o solvente sob uma pressão hipobárica e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂ (a 1:9:90), para se obter 4 mg de **C10** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,03 minutos. (M+H)⁺ = 378,26.

EXEMPLO C12

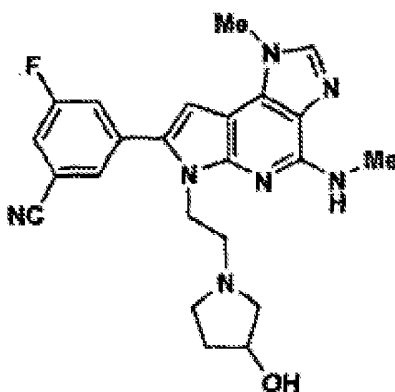
3-Flúor-5-(1-metil-4-(metilamino)-6-(2-(pirrolidina-1-il)-etil)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-benzonitrilo



Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C8**, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 1,92 minutos, (M+H) = 418,29.

EXEMPLO C13

3-Flúor-5-(6-(2-hidroxipirrolidina-1-iletíl)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-benzonitrilo

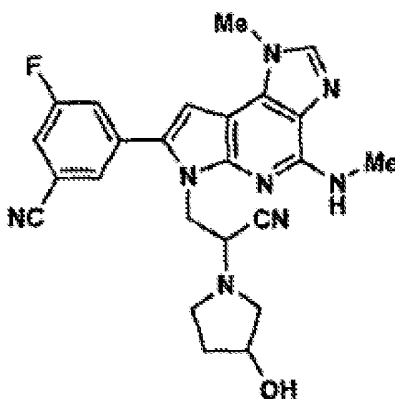


Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C8**, com o aspecto de um

sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 1,86 minutos, $(M+H)^+$ = 434,29.

EXEMPLO C14

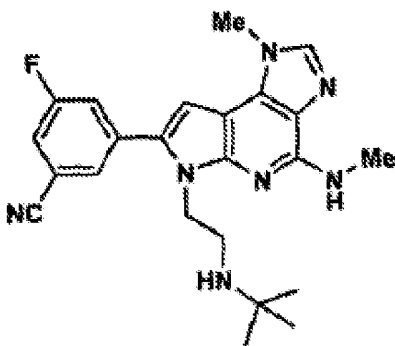
3-(6-(2-Ciano-2-(3-hidroxipirrolidina-1-il)-etil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo



Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C9**, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,52 minutos, $(M+H)^+$ = 459,27.

EXEMPLO C15

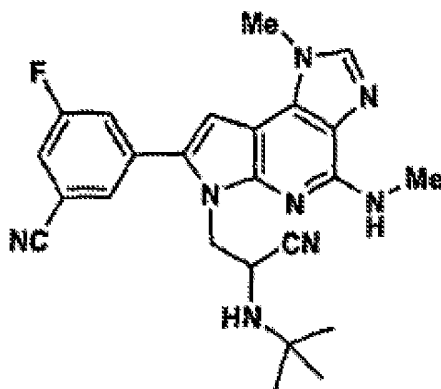
3-(6-(2-(terc-Butilamino)-etil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo



Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C8**, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,06 minutos, $(M+H)^+ = 420,30$.

EXEMPLO C16

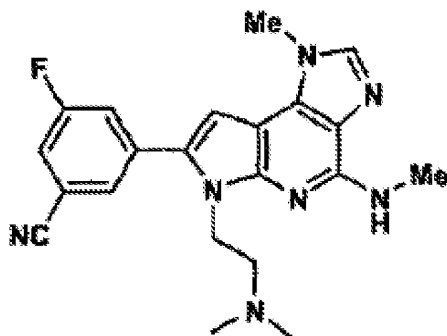
3-(6-(2-(terc-Butiloamino-2-cianoetil-metil-4-(metilamino))-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo



Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C9**, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,55 minutos, $(M+H)^+ = 445,31$.

EXEMPLO C17

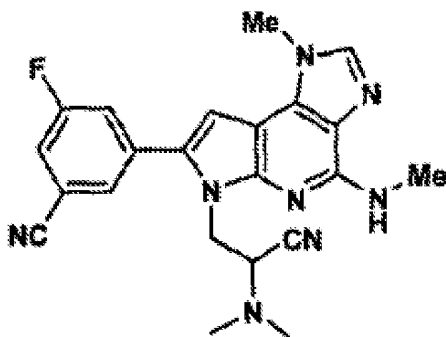
3-(6-(2-(Dimetilamino)-etil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo



Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C8**, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 1,82 minutos, $(M+H)^+$ = 392,30.

EXEMPLO C18

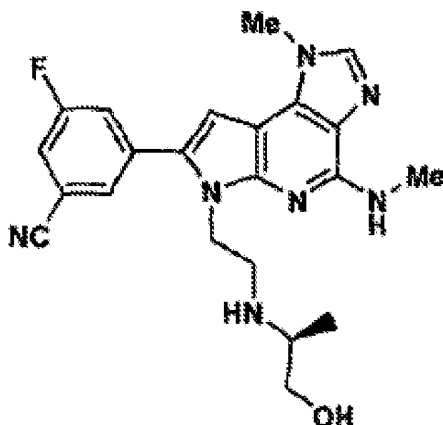
3-(6-(2-(Dimetilamino)-etil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluoro-benzonitrilo



Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C9**, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,55 minutos, $(M+H)^+$ = 418,34.

EXEMPLO C19

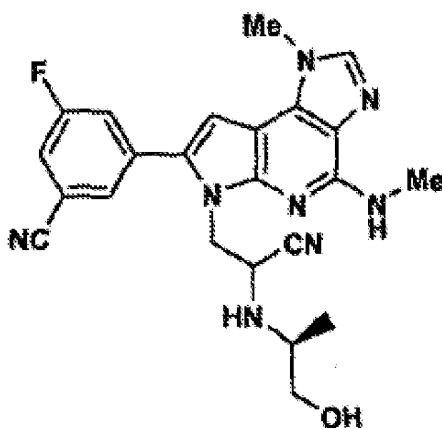
(S)-3-Flúor-5-(6-(2-(1-hidroxiopropano-2-ilamino)-etil)-1-metil-4-metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-benzonitrilo



Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C8**, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 1,91 minutos, $(M+H)^+ = 422,25$.

EXEMPLO C20

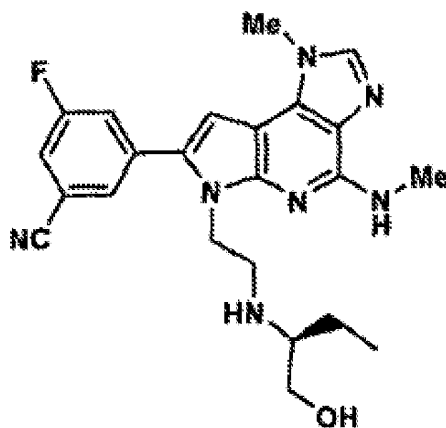
3-(6-(2-Ciano-2-((S)-1-hidroxiopropano-2-ilamino)-etil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo



Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C9**, com o aspecto de um sólido amarelo (mistura de diastereómeros). LCMS B: tempo de ret. 2,29 e 2,22 minutos, $(M+H)^+ = 447,25$.

EXEMPLO C21

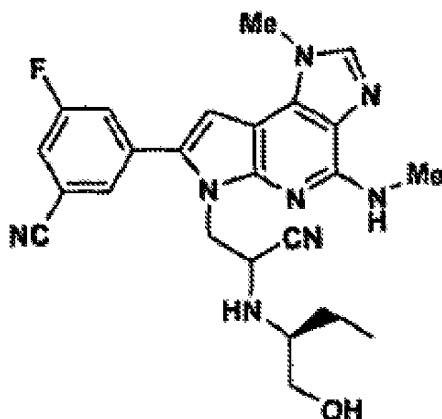
(S)-3-Flúor-5-(6-2-(1-hidroxibutano-2-ilamino)-etil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-pirrolo-7-il)-benzonitrilo



Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C8**, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 1,99 minutos, $(M+H)^+ = 436,26$.

EXEMPLO C22

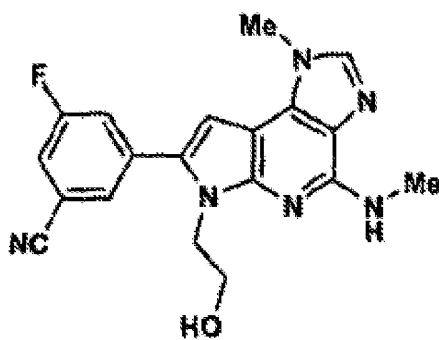
3-(6-(2-Ciano-2-((S)-1-hidroxibutano-2-ilamino)-etil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il-5-fluorobenzonitrilo



Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C9**, com o aspecto de um sólido amarelo (mistura de diastereómeros). LCMS B: tempo de ret. 2,42 e 2,51 minutos, $(M+H)^+ = 461,26$.

EXEMPLO C23

3-Flúor-5-(6-(2-hidroxietil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-benzonitrilo



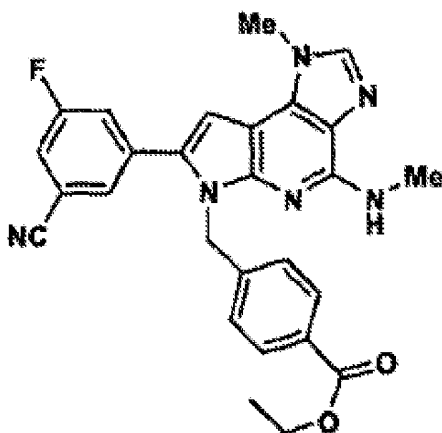
C23

Preparou-se uma solução de **C8.3** (34 mg, 0,073 mmol) em etanol (3 mL), arrefeceu-se até 0°C-5°C e adicionou-se NaBH_4 (11 mg, 0,3 mmol). Aqueceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se durante 30 minutos. Extinguiu-se a mistura de reacção com acetona e concentrou-se para se obter um produto impuro, que se purificou por

HPLC preparativa (HPLC: coluna: 'YMC' 20 x 100 mm, S-5; tempo de gradiente: 10 minutos; caudal = 20 mL/minuto; solvente A = 10% de MeOH - 90% de água - 0,1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH - 10% de água - 0,1% de TFA; % inicial de B = 20; % final de B = 100), para se obter o intermediário protegido com Boc, que se dissolveu em CH₂Cl₂ (0,25 mL) e se adicionou TFA (0,25 mL), gota a gota a 0°C-5°C. Aqueceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente, agitou-se durante 10 minutos e concentrou-se para se obter **C23** (8 mg, 19%). HPLC: 99%, tempo de retenção: 2,277 minutos (condição B). LC/MS (M+H)⁺ = 365. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ p.p.m. 8,29 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,58 - 7,67 (1H, m), 7,51 (1H, s), 6,94 (1H, s), 4,29 (2H, m), 4,05 (3H, s), 3,99 - 4,03 (2H, m), 3,09 (3H, s).

EXEMPLO C24

4-((7-(3-Ciano-5-fluorofenil)-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-6(1H)-il)-metil)-benzoato de etilo

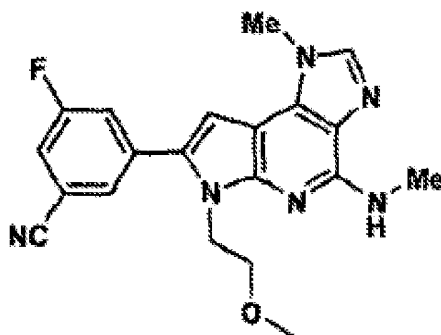


Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C10**, com o aspecto de um

sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 3,28 minutos, $(M+H)^+$ = 469,21.

EXEMPLO C25

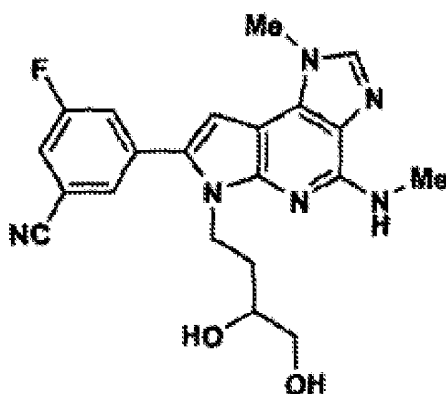
3-Flúor-5-(6-(2-metoxietil-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-benzonitrilo



Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C10**, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,72 min; $(M+H)^+$ 379,23.

EXEMPLO C26

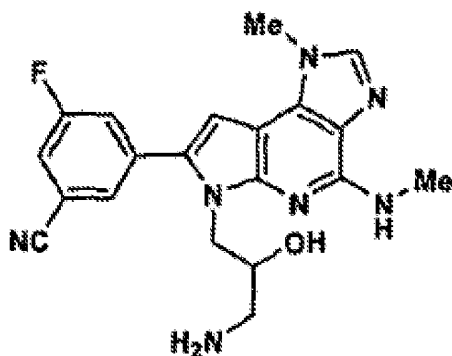
3-(6-(3,4-Di-hidroxibutil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluoro-benzonitrilo



Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C8.2**, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,28 minutos, $(M+H)^+ = 409,23$.

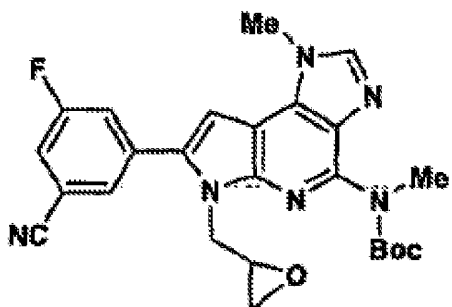
EXEMPLO C27

3-(6-(3-Amino-2-hidroxiopropil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo



C27

C27.1: 7-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-metil-6-(oxirano-2-il-metil)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo

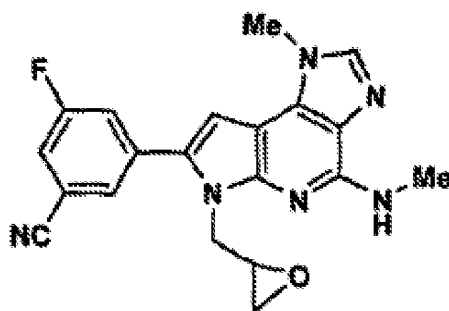


C27.1

Preparou-se uma solução de **C1.5** (300 mg, 0,71 mmol) em DMF (2 mL), tratou-se com Cs_2CO_3 (698 mg, 2,1 mmol) e

epibromo-hidrina (195 mg, 1,4 mmol) e aqueceu-se a 95°C, em banho de óleo, durante 2 horas. Diluiu-se a mistura com acetato de etilo (150 mL) e lavou-se diversas vezes com água. Concentrou-se a solução num evaporador rotativo e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com acetato de etilo/hexano, para se obter 200 mg de **C27.1** com o aspecto de um sólido. LCMS B: tempo de ret. 2,95 minutos, $(M+H)^+ = 477,20$.

C27.2: 3-flúor-5-(1-metil-4-(metilamino)-6-(oxirano-2-il-metil)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-benzonitrilo



C27.2

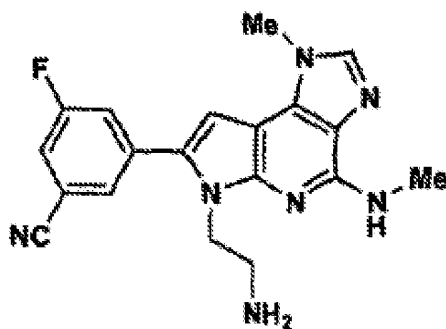
Preparou-se uma solução de **C27.1** (100 mg, 0,21 mmol)) em CH_2Cl_2 (2 mL), tratou-se com 6 mL de TFA e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com CH_2Cl_2 e concentrou-se num evaporador rotativo. Submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com acetato de etilo, para se obter 22 mg de **C27.2** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,58 minutos, $(M+H)^+ = 377,23$.

C27: 3-(6-(3-amino-2-hidroxipropil-1-metil-4-(metilamino))-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo

Preparou-se uma solução de **C27.2** (22 mg, 0,06 mmol) em MeOH (2 mL) e 1 mL de NH₄OH e aqueceu-se num microondas a 80°C durante 200 segundos. Concentrou-se a solução e submeteu-se a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com 10% de NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂, para se obter 8 mg de **C27** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,17 minutos, (M+H)⁺ = 395,26.

EXEMPLO C28

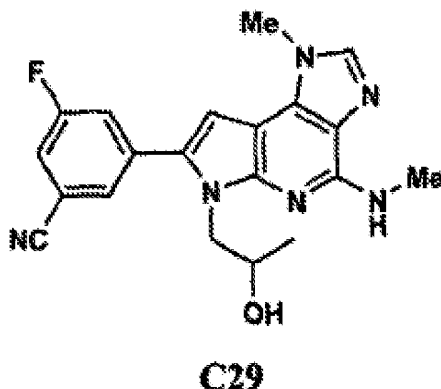
Sal trifluoroacetato de 3-(6-(2-aminoetil)-1-metil-4-(metil-amino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo



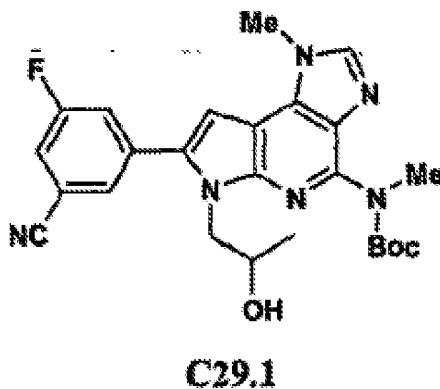
Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese dos exemplos **C10** e **C11**, após purificação por HPLC e liofilização, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 1,88 minutos, (M+H)⁺ = 364,24. ¹H NMR, 500 MHz, CDCl₃/CD₃OD: 7,55 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,46 (t, J=6 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,51 (t, J=5 Hz, 2H), 3,16 (s 1r, 3H).

EXEMPLO 29

3-Flúor-5-(6-(2-hidroxipropil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-benzonitrilo



C29.1: 7-(3-ciano-5-fluorofenil)-6-(2-hidroxipropil)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



Preparou-se uma solução de **C8.3** (50 mg, 0,10 mmol) em THF (5 mL), arrefeceu-se em banho de gelo e tratou-se com 0,1 mL de uma solução 3 M de MeMgBr em éter. Agitou-se a solução a 0°C durante 1,5 horas, depois extinguiu-se com água e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se o extracto com água e com salmoura e concentrou-se para se obter 50 mg de **C29.1** com o aspecto de um sólido.

LCMS B: tempo de ret. 2,91 minutos, $(M+H)^+ = 479,34$.

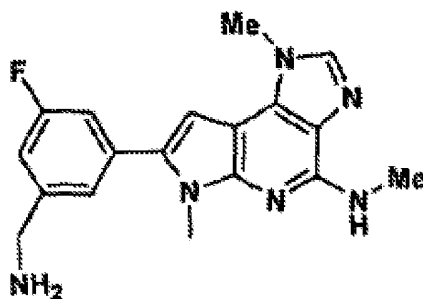
C29: 3-flúor-5-(6-(2-hidroxipropil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il-benzonitrilo

Preparou-se uma solução de **C29.1** (50 mg, 0,10 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL), tratou-se com 6 mL de TFA e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com CH_2Cl_2 e concentrou-se num evaporador rotativo. Tratou-se o resíduo com uma solução saturada de $NaHCO_3$ e extraiu-se com CH_2Cl_2 . Evaporou-se o solvente sob uma pressão hipobárica e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com $NH_4OH/MeOH/CH_2Cl_2$ (a 0,5:2,5:97), para se obter 20 mg de **C29** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,51 minutos, $(M+H)^+ = 379,24$.

1H NMR, 400 MHz, $CDCl_3$: 7,64 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,72 (s 1r, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,17 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 1,28 (d, 7 Hz, 3H).

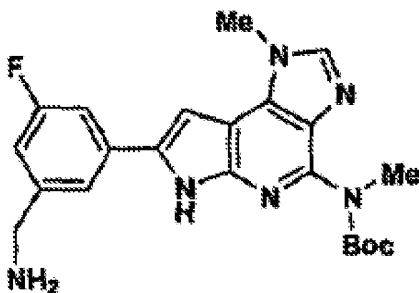
EXEMPLO C30

7-(3-(Aminometil)-5-fluorofenil)-N,1,6-trimetil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina



C30

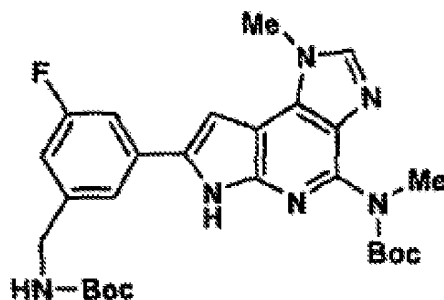
C30.1: 7-(3-(aminometil-5-fluorofenil)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-ilmetil)-carbamato de terc-butilo



C30.1

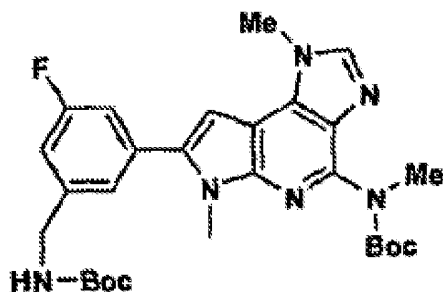
Introduziu-se uma pasta de níquel de Raney (1 g) num recipiente de Parr, enxaguou-se com etanol e decantou-se. Depois, adicionou-se uma solução de **C1.5** (330 mg, 0,78 mmol) em 20 mL de etanol e 3 mL de uma solução aquosa de NH_4OH e submeteu-se a mistura a hidrogenação, de um dia para o outro, a 50 psi num dispositivo de Parr. Filtrou-se a mistura e concentrou-se para se obter 320 mg de **C30.1** com o aspecto de um sólido amarelo claro. Utilizou-se este material sem mais purificação. LCMS B: tempo de ret. 2,16 minutos, $(\text{M}+\text{H})^+ = 425,27$.

C30.2: 7-(3-(terc-butoxicarbonilaminometil)-5-fluorofenil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-(metil)-carbamato de terc-butilo

**C30.2**

Preparou-se uma solução de **C30.1** (320 mg, 0,75 mmol) em THF (20 mL), tratou-se com Et₃N (140 mg, 0,94 mmol) e com dicarbonato de di-terc-butilo (240 mg, 1,1 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Removeu-se o solvente sob uma pressão hipobárica, dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo e lavou-se com água, com NaOH 1 N e com salmoura. Removeu-se o solvente sob uma pressão hipobárica para se obter 390 mg de **C30.2** com o aspecto de um sólido amarelo. Utilizou-se este material sem mais purificação. LCMS B: tempo de ret. 3,24 minutos, (M+H) = 525,36.

C30.3: 7-(3-(terc-butoxicarbonilaminometil)-5-fluorofenil)-1,6-dimetil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo

**C30.3**

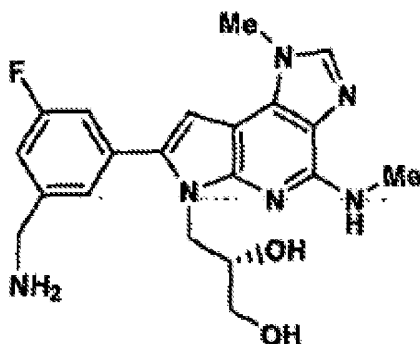
Preparou-se uma solução de **C30.2** (48 mg, 0,09 mmol) em DMF (3 mL), tratou-se com Cs_2CO_3 (59 mg, 0,18 mol) e com MeI (40 mg, 0,18 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se o extracto com água, concentrou-se e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com acetato de etilo, para se obter 30 mg of **C30.3** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 3,39 minutos, $(\text{M}+\text{H})^+ = 539,32$.

C30: 7-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-N,1,6-trimetil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

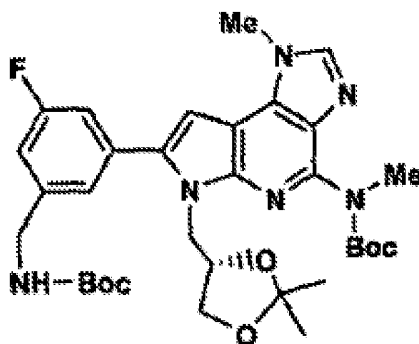
Preparou-se uma solução de **C30.3** (30 mg, 0,056 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL), tratou-se com 6 mL de TFA e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com CH_2Cl_2 e concentrou-se num evaporador rotativo. Tratou-se o resíduo com uma solução saturada de NaHCO_3 e extraiu-se com CH_2Cl_2 . Evaporou-se o solvente sob uma pressão hipobárica e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (a 1:9:90), para se obter 12 mg de **C30** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 1,92 minutos, $(\text{M}+\text{H})^+ = 339,29$. ^1H NMR, 400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: 7,65 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,97 (s, 3H).

EXEMPLO C31

(S)-3-(7-(3-(Aminometil)-5-fluorofenil)-1-metil-4-(metil-amino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-6(1H)-il)-propano-1,2-diol

**C31**

C31.1: 7-(3-(terc-butoxicarbonilaminometil)-5-fluorofenil)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)-metil)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-ilmetil)-carbamato de (S)-terc-butilo

**C31.1**

Preparou-se uma solução de **C30.2** (48 mg, 0,09 mmol) em DMF (3 mL), tratou-se com Cs_2CO_3 (60 mg, 0,18 mmol) e com 4-metilbenzeno-sulfonato de (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)-metilo (85 mg, 0,29 mmol) e aqueceu-se em banho de óleo a 95°C durante 3 horas. Diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se o extracto com água, concentrou-se e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com acetato de etilo, para se obter 20 mg de **C31.1** com o aspecto de um

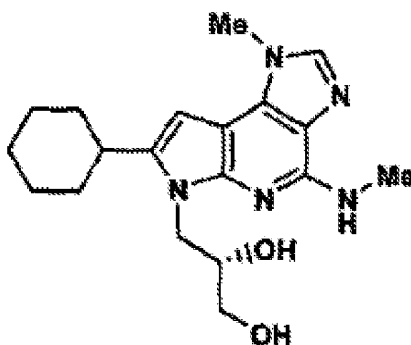
sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 3,48 minutos, $(M+H)^+$ = 639,34.

C31: (S)-3-(7-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1-metil-4-(metilamino)-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-6(1H)-il)-propano-1,2-diol

Preparou-se uma solução de C31.1 (30 mg, 0,056 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL), tratou-se com 6 mL de TFA e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com CH_2Cl_2 e concentrou-se num evaporador rotativo. Tratou-se o resíduo com uma solução saturada de $NaHCO_3$ e extraiu-se com CH_2Cl_2 . Evaporou-se o solvente sob uma pressão hipobárica e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com $NH_4OH/MeOH/CH_2Cl_2$ (a 1:9:90), para se obter 8 mg de **C31** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 1,63 minutos, $(M+H)^+$ = 399,28.

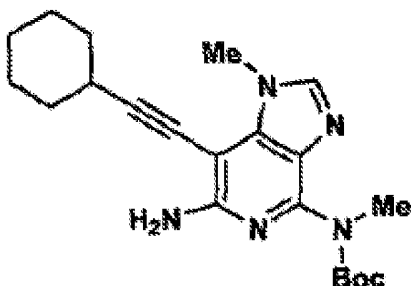
EXEMPLO C32

(S)-3-(7-Ciclo-hexil-1-metil-4-metilamino)-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridina-6(1H)-il)-propano-1,2-diol



C32

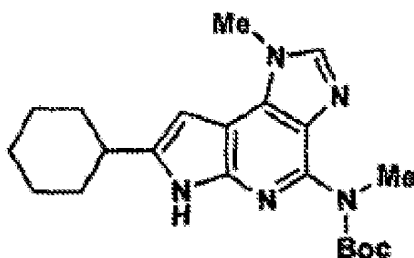
C32.1: 6-amino-7-(ciclo-hexiletinil)-1-metil-1H-imidazo-
[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



C32.1

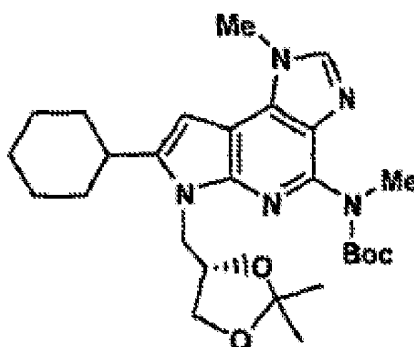
Adicionou-se **A1.12**, 6-amino-7-iodo-1-metil-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo (1,0 g, 2,48 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (75 mg, 0,11 mmol), etinilciclo-hexano (0,3 g, 2,8 mmol), CuI (25 mg, 0,13 mmol) e diisopropilamina (5 mL) a N,N-dimetilformamida (7 mL). Aqueceu-se a mistura de reacção a 95°C (em banho de óleo pré-aquecido) durante 60 minutos. Adicionou-se uma quantidade suplementar de etinilciclo-hexano (0,3 g, 2,8 mmol) à mistura de reacção e aqueceu-se durante mais 60 minutos. Arrefeceu-se a mistura de reacção, diluiu-se com acetato de etilo e lavou-se diversas vezes com água. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e submeteu-se o resíduo a cromatografia numa coluna de gel de sílica (50% - 70% de acetato de etilo/hexano) para se obter 400 mg de **C32.1** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 3,15 minutos, (M+H)⁺= 384,41.

C32.2: 7-ciclo-hexil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-
pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-
butilo

**C32.2**

Preparou-se uma solução de **C32.1** (300 mg, 0,78 mmol) em DMA (8 mL), tratou-se com t-butóxido de potássio sólido (123 mg, 1,1 mmol) e aqueceu-se a 85°C (em banho de óleo pré-aquecido) durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção, diluiu-se com acetato de etilo e lavou-se diversas vezes com água. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e submeteu-se o resíduo a cromatografia numa coluna de gel de sílica (75%-100% acetato de etilo/hexano) para se obter 180 mg de **C32.2**. LCMS B: tempo de ret. 2,99 minutos, $(M+H)^+ = 384,37$.

C32-3: 7-ciclo-hexil-6((2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)-metil)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridina-4-il-(metil)-carbamato de (S)-terc-butilo

**C32.3**

Preparou-se uma solução de **C32.2** (180 mg, 0,47 mmol) em DMF (5 mL), tratou-se com Cs_2CO_3 (450 mg, 1,38 mmol) e

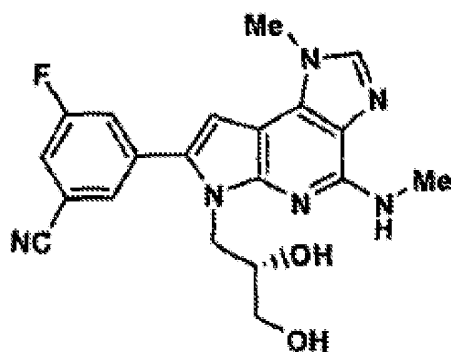
com 4-metilbenzeno-sulfonato de (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)-metilo (400 mg, 1,4 mmol) e aqueceu-se em banho de óleo a 95°C durante 8 horas. Diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se o extracto com água, concentrou-se e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com acetato de etilo, para se obter 130 mg de C32.3 com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 3,48 minutos, (M+H) = 498,42.

C32: (S)-3-(7-ciclo-hexil-1-metil-4-(metilamino)-imidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-6(1H)-il)-propano-1,2-diol

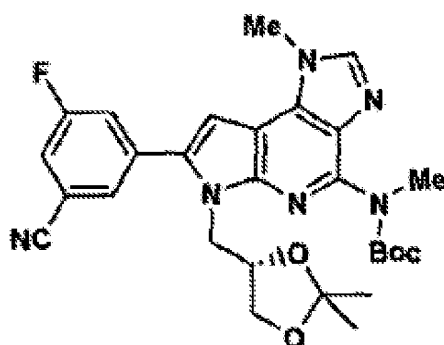
Preparou-se uma solução de **C32.3** (130 mg, 0,26 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL), tratou-se com 6 mL de TFA e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com CH₂Cl₂ e concentrou-se num evaporador rotativo. Tratou-se o resíduo com uma solução saturada de NaHCO₃ e extraiu-se com CH₂Cl₂. Evaporou-se o solvente sob uma pressão hipobárica e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com 5% de NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂, para se obter 80 mg de **C32** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,47 minutos, (M+H)⁺ = 358,37.

EXEMPLO C33

(S)-3-(6-(2,3-Di-hidroxipropil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo

**C33**

C33.1: 7-(3-ciano-5-fluorofenil)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)-metil)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de (S)-terc-butilo

**C33.1**

Preparou-se uma solução de **C1.5** (150 mg, 0,36 mmol) em DMF (5 mL), tratou-se com Cs_2CO_3 (450 mg, 1,38 mmol) e com 4-metilbenzeno-sulfonato de (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)-metilo (310 mg, 1,1 mmol) e aqueceu-se em banho de óleo a 95°C durante 8 horas. Diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se o extracto com água, concentrou-se e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com 75% de acetato de etilo/hexano, para se obter 180 mg de **C33.1** com

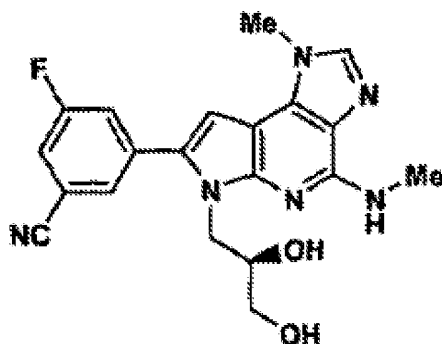
o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 3,24 minutos, $(M+H)^+ = 535,27$.

C33: (S)-3-(6-(2,3-di-hidroxipropil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo

Preparou-se uma solução de **C33.1** (160 mg, 0,30 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) tratou-se com 6 mL de TFA e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com CH_2Cl_2 e concentrou-se num evaporador rotativo. Tratou-se o resíduo com uma solução saturada de $NaHCO_3$ e extraiu-se com CH_2Cl_2 . Evaporou-se o solvente sob uma pressão hipobárica e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com $NH_4OH/MeOH/CH_2Cl_2$ (a 0,5:4,5:95), para se obter 90 mg de **C33** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,16 minutos, $(M+H)^+ = 395,27$. HPLC quiral: tempo de retenção: 6,97 minutos. Condições de HPLC quiral: coluna: 'Chiralpak AD', 250 x 4,6 mm ID, 10 μm ; fase móvel: Hex/MeOH/IPA/DEA = 30:35:35:0,1; caudal: 1,0 mL/minuto; detecção UV: 220 nm. 1H NMR, 500 MHz, $CDCl_3$: 7,65 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,73 (s 1r, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 1,61 (s 1r, 3H).

EXEMPLO C34

(R)-3-(6-(2,3-Di-hidroxipropil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo

**C34**

Este composto foi obtido utilizando o procedimento descrito para o exemplo **C33**, com a exceção de se ter utilizado 4-metilbenzeno-sulfonato (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)-metilo, para se obter **C34** com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,16 minutos, $(M+H)^+ = 395,28$. HPLC quiral: tempo de retenção: 5,52 minutos. Condições de HPLC quiral: coluna: 'Chiralpak AD', 250 x 4,6 mm ID, 10 μ m; fase móvel: Hex/MeOH/IPA/DEA = 30:35:35:0,1; caudal: 1,0 mL/minuto; detecção UV: 220 nm.

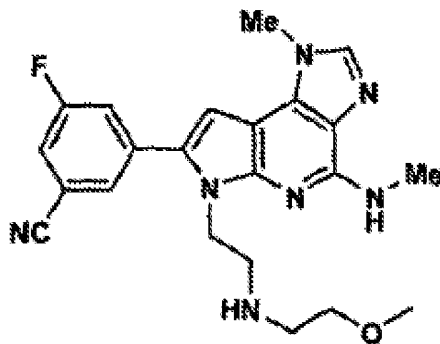
Preparação alternativa de C33 e C34

Submeteu-se o composto **C8.2** (20 mg, 0,04 mol) a separação quiral ('Chiralpak AD', 500 x 20mm ID; 10 μ m, Hex/EtOH,/IPA/DEA = 82:9:9:0,1; 25 mL/minuto) para se obter um produto protegido com Boc. Dissolveu-se este produto em CH_2Cl_2 (0,25 mL) e adicionou-se TFA (0,25 mL), gota a gota a 0°C-5°C. Aqueceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente, agitou-se durante 10 minutos e concentrou-se para se obter **C33** (8 mg, 78%). HPLC: 85%, tempo de retenção: 2,115 minutos (condição B). HPLC quiral: > 99,9% e.e., tempo de retenção: 5,577 minutos ('Chiralpak AD', 10 μ m, 4,6 x 250 mm; Hex/MeOH/IPA/DEA = 30/37,5/37,5/0,1; 1,0 mL/minuto). LC/MS $(M+H)^+ = 395$.

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ p.p.m. 8,12 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,67 (1H, d, $J=9,16$ Hz), 7,49 (1H, d, $J=7,12$ Hz), 6,94 (1H, s), 4,42 (1H, d, $J=12,21$ Hz), 4,09 - 4,20 (1H, m), 3,99 - 4,07 (4H, m), 3,45 - 3,56 (1H, m), 3,38 (1H, dd, $J=11,19, 6,61$ Hz), 3,08 (3H, s) e **C34**, HPLC: 85%, tempo de retenção: 2,113 minutos (condição B). HPLC quiral: 90% e.e., tempo de retenção: 7,394 minutos ('Chiralpak AD', 10 μm , 4,6 x 250 mm; Hex/MeOH/IPA/DEA = 30/37,5/37,5/0,1; 1,0 mL/minuto). LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 395$. ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ p.p.m. 8,11 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,67 (1H, d, $J=8,65$ Hz), 7,49 (1H, d, $J=11,70$ Hz), 6,94 (1H, s), 4,42 (1H, d, $J=12,21$ Hz), 4,13 (1H, d, $J=11,19$ Hz), 3,99 - 4,07 (4H, m), 3,51 (1H, d, $J=13,23$ Hz), 3,37 (1H, s), 3,08 (3H, s).

EXEMPLO C35

3-Flúor-5-(6-(2-(2-metoxietilamino)-etil)-metil-4-(metil-amino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-benzonitrilo



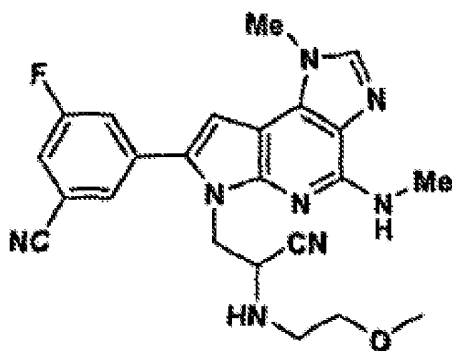
C35

Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C8**, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 1,96 minutos, $(\text{M}+\text{H})^+ = 422,35$. ^1H NMR, 500 MHz, CDCl_3 : 7,71 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (dm, 1H), 7,29 (dm, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,51 (m,

1H), 4,46 (t, J=6 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,41 (t, J=5 Hz, 2H), 3,20 (d, J=5 Hz, 3H), 3,08 (t, J=6 Hz, 2H), 2,74 (t, J=5 Hz, 2H).

EXEMPLO C36

3-(6-(2-Ciano-2-(2-metoxietilamino)-etil)-1-metil-4-(metil-amino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3 -b]piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo

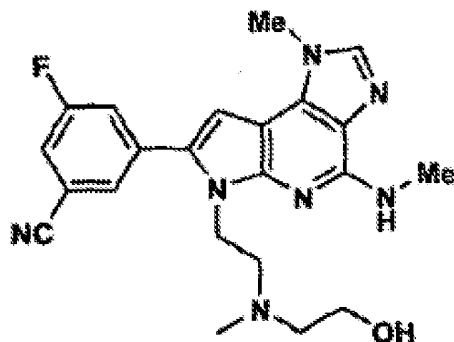


C36

Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C9**, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,41 minutos, (M+H)⁺ = 447,27. ¹H NMR, 500 MHz, CDCl₃: 7,66 (s 1r, 2H), 7,55 (dm, 1H), 7,344 (dm, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,64 (m, 1H), 4,57 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,19 (m, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,75 (m, 1H).

EXEMPLO C37

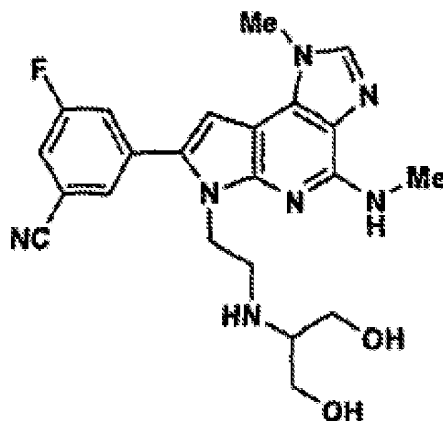
3-Flúor-5-(6-(2-((2-hidroxietil)-(metil)-amino)-etil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-benzonitrilo

**C37**

Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C8**, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 1,81 minutos, $(M+H)^+ = 422,30$.

EXEMPLO C38

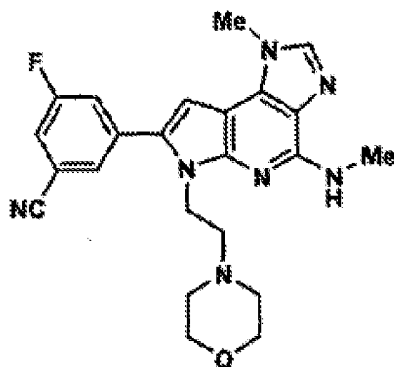
3-(6-(2-(1,3-Di-hidropropano-2-ilamino)-etil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo

**C38**

Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C8**, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 1,83 minutos, $(M+H)^+ = 438,28$.

EXEMPLO C39

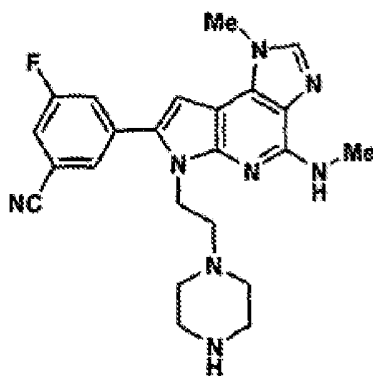
3-Flúor-5-(1-metil-4-(metilamino)-6-(2-morfolino-etil)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-benzonitrilo

**C39**

Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C8**, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 1,83 minutos, $(M+H)^+$ = 434,32.

EXEMPLO C40

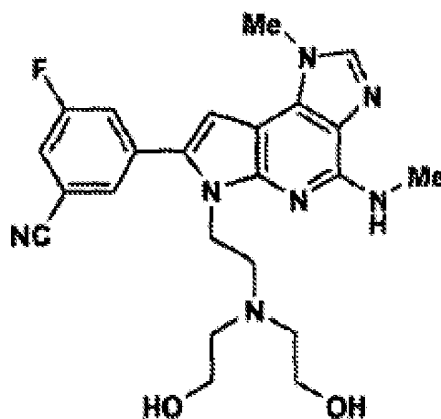
3-flúor-5-(1-metil-4-(metilamino)-6-(2-piperazina-1-il)-etil)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-benzonitrilo

**C40**

Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C8**, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 2,00 minutos, $(M+H)^+ = 433,33$.

EXEMPLO C41

3-(6-(2-(bis(2-Hidroxietil)-amino)-etil)-1-metil-4-(metil-amino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo

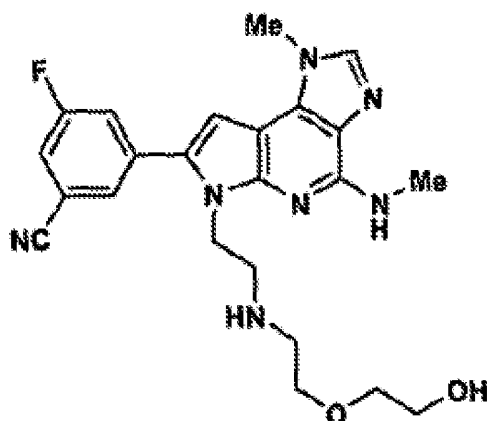


C41

Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C8**, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 1,52 minutos, $(M+H)^+ = 452,30$.

EXEMPLO C42

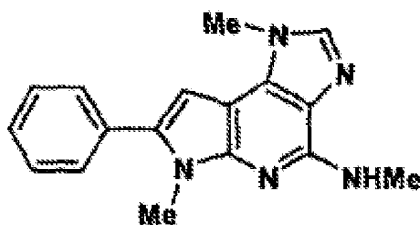
3-Flúor-5-(6-(2-(2-(2-hidroxietoxi)-etilamino)-etil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-benzonitrilo

**C42**

Obteve-se este composto utilizando o procedimento descrito para a síntese do exemplo **C8**, com o aspecto de um sólido amarelo. LCMS B: tempo de ret. 1,88 minutos, $(M+H)^+ = 452,33$.

Exemplo C43

1,6-Di-hidro-N-1,6-trimetil-7-fenil-imidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]piridina-4-amina

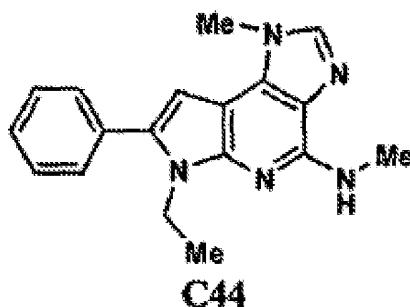
**C43**

Adicionou-se bis(trimetilsilil)-amida de sódio (0,11 mL de uma solução 1,0 M em THF, 0,11 mmol) a uma solução de **A1.14** (20,0 mg, 0,053 mmol) em DMF (0,70 mL) a 0°C. Decorridos 10 minutos, adicionou-se iodometano (16,2 µL, 0,053 mol), fechou-se estanquemente o recipiente e manteve-se sob agitação a 0°C durante 25 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção sob uma pressão hipobárica. Adicionou-se

TFA (2,0 mL) e depois aqueceu-se a 50°C durante 35 minutos. Removeu-se o TFA sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o produto impuro por HPLC preparativa de fase inversa e triturou-se com éter para se obter 10,8 mg de **C43** com o aspecto de um sólido esbranquiçado (50%, assumindo 1,0 de sal TFA). HPLC (C): 95,0%, tempo de ret. 2,73 minutos, LC/MS (M+H)⁺ = 292,32.

Exemplo C44

6-Etil-1,6-di-hidro-N,1-dimetil-7-fenil-imidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridina-4-amina

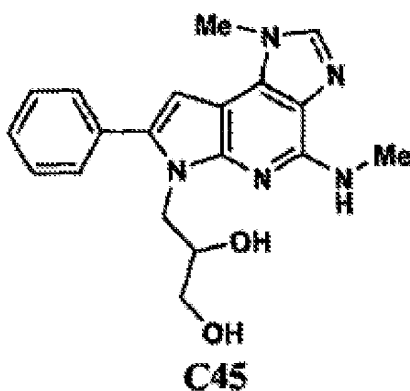


Adicionou-se bis(trimetil)-amida de sódio (0,10 mL de uma solução 1,0 M em THF, 0,10 mmol) a uma solução de **A1.14** (15,0 mg, 0,040 mol) em DMF (0,60 mL), a 0°C e sob uma atmosfera de Ar. Decorridos 20 minutos, adicionou-se iodoetano (15,9 µL, 0,20 mmol) e manteve-se sob agitação à temperatura ambiente durante 50 minutos. Removeu-se a DMF sob uma pressão hipobárica. Adicionou-se TFA (2,0 mL) e agitou-se a mistura de reacção a 50°C durante 30 minutos. Removeu-se o TFA sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o produto impuro por HPLC preparativa de fase inversa para se obter 13,2 mg de **C44** com o aspecto de um sólido verde pálido, o qual se colocou em suspensão em éter, se submeteu a ultra-sons durante um intervalo de tempo curto, se

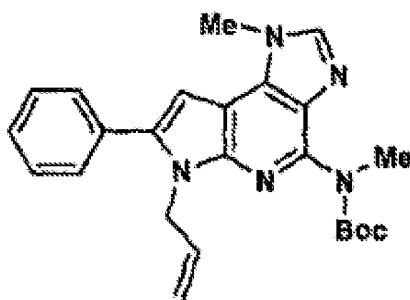
recolheu por filtração e se enxaguou com éter. Rendimento após secagem: 4,20 mg de **C44** com o aspecto de um sólido esbranquiçado (21%, assumindo 1,0 de sal TFA). HPLC (C): 96,1%, tempo de ret. 2,97 minutos, LC/MS (M+H)⁺ = 306,35.

Exemplo C45

3-[1-Metil-4-(metilamino)-7-fenilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-6(1H)-il-1,2-propanodiol



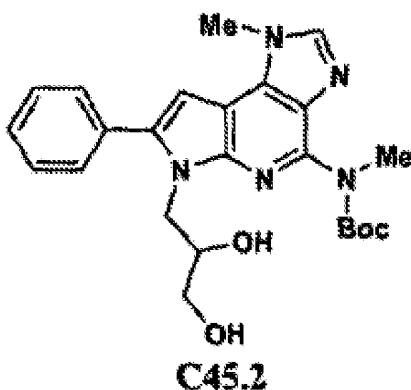
C45.1: 6-allyl-1-metil-7-fenil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



Adicionou-se bis(trimetil)-amida de sódio (0,81 mL de uma solução 1,0 M em THF, 0,81 mol) a uma solução de **A1.14** (0,17 g, 0,045 mmol) em DMF (13,6 mL), a 0°C e sob uma atmosfera de Ar. Decorridos 20 minutos, adicionou-se

brometo de alilo (0,16 mL, 1,85 mmol) e manteve-se sob agitação à temperatura ambiente durante 45 minutos. Extinguiu-se a mistura de reacção com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (0,20 mL) e removeu-se a DMF sob uma pressão hipobárica. Repartiu-se o resíduo entre EtOAc:THF a 2:1 (40,0 mL) e água (10 mL). Após a separação, lavou-se a camada orgânica com água e com salmoura, secou-se (Na_2SO_4) e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter 0,22 g de um óleo brônzeo viscoso. Submeteu-se a cromatografia rápida através de gel de sílica, efectuando a eluição com um gradiente de EtOAc:hexano e depois com EtOAc:MeOH, para se obter **C45.1** (0,1345 g, 72%) com o aspecto de um sólido. HPLC (C): 92,3%, tempo de ret. 3,32 minutos, LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 418,4$.

C45.2: 6-(2,3-di-hidroxipropil)-1-metil-7-fenil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo



Preparou-se uma solução de **C45.1** (120,6 mg, 0,29 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (0,10 g, 0,87 mmol) e OSO_4 (0,24 mL de uma solução aquosa a 2%) em THF (3,26 mL) e água (0,60 mL) e agitou-se durante 16 horas. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (2,0 mL) e agitou-se

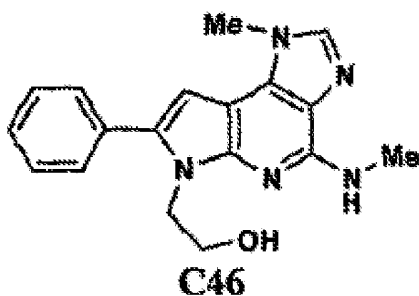
a mistura de reacção durante 30 minutos. Adicionou-se EtOAc e água; após separação, extraiu-se a camada aquosa com EtOAc, lavou-se as camadas orgânicas combinadas com água (3x) e com salmoura, secou-se (Na_2SO_4) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter 124,5 mg de **C45.2** com o aspecto de um sólido amarelo pálido (95%).

C45.3: 3-[1-metil-4-(metilamino)-7-fenilimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]piridina-6(1H)-il]-1,2-propanodiol

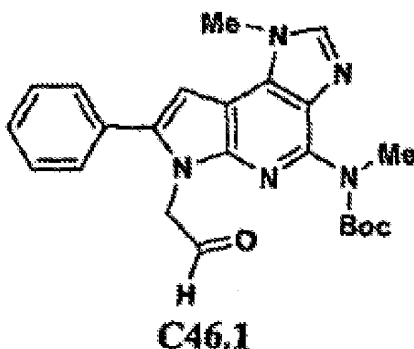
Preparou-se uma solução de **C45.2** (10,0 mg, 0,022 mmol) em TFA (1,0 mL) e agitou-se a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura ambiente durante 25 minutos. Removeu-se o TFA sob uma pressão hipobárica. Triturou-se o produto impuro com éter para se obter **C45** com o aspecto de um sólido brônzeo pálido (5,0 mg, 49%, assumindo 1,0 de sal TFA). HPLC: 93,5%, tempo de ret. 2,15 minutos, LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 352,35$.

Exemplo C46

1-Metil-4-metilamino-7-fenil-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-piridina-6(1H)-etanol

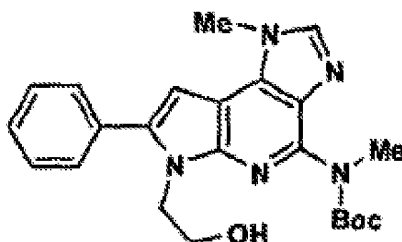


C46.1: metil-(1-metil-6-(2-oxoetil)-7-fenil-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il)-carbamato de terc-butilo



Preparou-se uma solução de NaIO_4 (78,94 mg, 0,37 mmol) em água (1,25 mL) e adicionou-se lentamente a uma solução de **C45.2** (0,11 g, 0,246 mmol) em acetona (4,85 mL), a 0°C. Após 16 horas a 0°C, adicionou-se mais NaIO_4 (26,31 mg, 0,12 mmol) e voltou-se a acrescentar a mesma quantidade diversas horas mais tarde. Adicionou-se água (1,25 mL), acetona (4,0 mL) e MeOH (1,0 mL) e manteve-se sob agitação à temperatura ambiente durante 2 dias. Diluiu-se a mistura de reacção com água e EtOAc. Após separação, extraiu-se a camada aquosa com EtOAc, lavou-se as camadas orgânicas combinadas com água e com salmoura, secou-se (Na_2SO_4) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter 0,12 g de um óleo brônzeo viscoso. Triturou-se com éter:hexano a 80:20 para se obter **C46.1** com o aspecto de um sólido esbranquiçado (61,6 mg, 59%). HPLC (C): 93,4 %, tempo de ret. 2,86 minutos, LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 420,40$.

C46.2: 6-(2-hidroxietil)-1-metil-7-fenil-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-(metil)-carbamato de terc-butilo

**C46.2**

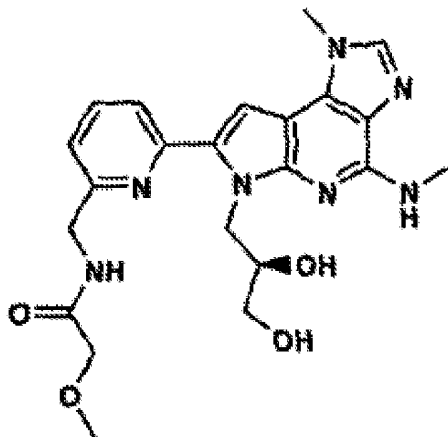
Adicionou-se boro-hidreto de sódio (8,9 mg, 0,24 mmol) a uma solução de **C46.1** (25,0 mg, 0,06 mmol) em EtOH (3,0 mL). Agitou-se a mistura de reacção durante 1,25 horas. Removeu-se o EtOH sob uma pressão hipobárica. Adicionou-se lentamente uma solução aquosa saturada de KHSO₄ a 0°C, sob agitação, até cessar a libertação de H₂ gasoso. Decorridos diversos minutos, adicionou-se lentamente NaHCO₃ a 0°C até se atingir um valor de pH de 8,5. Adicionou-se EtOAc. Após separação, lavou-se a camada de EtOAc com água e com salmoura, secou-se (Na₂SO₄) e evaporou-se sob uma pressão hipobárica para se obter 20,6 mg de **C46.2** com o aspecto de um sólido oleoso (81%). HPLC (C): 93,4%, tempo de ret. 2,77 minutos, LC/MS (M+H)⁺ = 422,41.

C46.3: 1-metil-4-(metilamino)-7-fenil-imidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]piridina-6(1H)-etanol

Adicionou-se TFA (1,5 mL) a **C46.2** (20,6 mg) a 0°C. Removeu-se o banho de gelo e agitou-se a mistura de reacção durante 20 minutos. Removeu-se o TFA sob uma pressão hipobárica e triturou-se o produto impuro com éter:hexano a 70:30 para se obter 15,90 mg de **C46** com o aspecto de um sólido branco (75%, assumindo 1,0 de sal TFA). HPLC (C): 95,0%, tempo de ret. 2,35 minutos, LC/MS (M+M)⁺ = 322,3.

Exemplo C47

(R)-N-((6-(6-(2,3-di-hidroxipropil)-1-metil-4-(metilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-2-metoxiacetamida

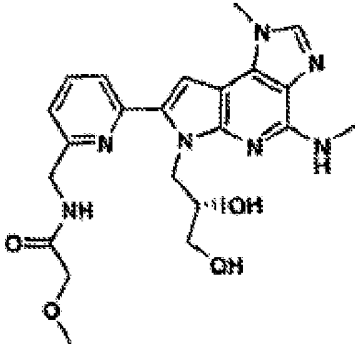
**C47**

A uma solução de **A228.5** (50 mg, 0,104 mmol) em DMF (1 mL), à temperatura ambiente, adicionou-se tBuOK/THF (1 M, 0,136 mL, 0,136 mmol) e acrescentou-se, 5 minutos mais tarde, 4-metilbenzeno-sulfonato de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)-metilo (90 mg, 0,392 mmol), de uma só vez. Aqueceu-se a mistura de reacção a 60°C, sob agitação, de um dia para o outro. Adicionou-se água (0,1 mL) para extinguir a mistura de reacção e evaporou-se a solução quase até à secura, sob uma corrente de azoto, depois dissolveu-se em metanol e purificou-se por HPLC preparativa de fase inversa para se obter uma mistura de produtos protegidos e desprotegidos em conjunto com o material de partida tosilo. Tratou-se a mistura com ácido trifluoroacético puro à temperatura ambiente durante 5 minutos e depois evaporou-se até à secura. Dissolveu-se o resíduo em metanol e purificou-se por HPLC preparativa de fase inversa, seguindo-se a evaporação e purificação do resíduo

resultante numa coluna 'SCX' (efectuando a eluição com NH_3 1 N/MeOH) para se obter **C47** com o aspecto de um sólido amarelo (4,9 mg). Por HPLC, o composto apresentava um tempo de retenção = 2,08 minutos. (Coluna: 'Chromolith SpeedROD' 4,6 x 50 mm - 4 minutos; solvente A = 10% de MeOH, 90% de H_2O e 0,2% de H_3PO_4 ; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H_2O e 0,2% de H_3PO_4) e LC/MS $\text{M}+\text{H}^+ = 454,2$.

Os exemplos apresentados no quadro **C1** foram preparados de um modo idêntico ao descrito para o exemplo **C47**.

Quadro C1

Ex.	R	Nome	HPLC, retenção (minutos)	MS observado
C48		(S)-N-((6-(6-(2,3-di-hidroxi-propil)-1-metil-4-(metil-amino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]-pirrolo[2,3-b]-piridin-7-il)-piridin-2-il)-metil)-2-metoxiacetamida	2,08	454,2

Utilidade

Os compostos aqui descritos são inibidores de IKK. Assim sendo, os compostos de fórmula (I) são úteis para tratar patologias em que se considere benéfica uma diminuição da actividade de NF- κ B. Tais patologias

compreendem doenças ou afecções em que os níveis das citocinas são modulados em consequência da sinalização intracelular através de IKK e, em particular, doenças associadas à produção excessiva das citocinas IL-1, IL-4, IL-8 e TNF- α . Tal como aqui utilizados, os termos "tratar" ou "tratamento" abrangem as medidas de resposta e/ou profiláticas para combater o estado patológico e/ou os seus sintomas, v.g., medidas concebidas para inibir ou retardar o início da doença ou afecção, para conseguir uma redução total ou parcial dos sintomas ou do estado patológico e/ou para mitigar, diminuir ou curar a patologia e/ou os seus sintomas. Quando aqui se faz referência à inibição de "IKK", isso significa que tem lugar a inibição quer de IKK-2 quer de IKK-1.

Tendo em conta a sua actividade como inibidores de IKK, os compostos de fórmula (I) são úteis para tratar doenças inflamatórias, doenças autoimunitárias, doenças destrutivas dos ossos, doenças proliferativas, doenças angiogénicas, doenças infecciosas, doenças neurodegenerativas, doenças virais e patologias isquémicas de reperfusão.

Mais particularmente, os compostos podem ser utilizados para tratar doenças inflamatórias, incluindo, mas sem nenhuma limitação, artrite (v.g., artrite reumatóide, artrite da doença de Lyme, osteoartrite, artrite traumática, artrite da rubéola, artrite psoriática, artrite urática e outras patologias artríticas); glomerulonefrite, pancreatite (aguda ou crónica), diabetes, retinopatia diabética, degeneração macular, conjuntivite, anemia aplásica, trombocitopenia, gastrite, tiroidite crónica, hepatite crónica activa, esclerose múltipla, doença intestinal inflamatória, colite ulcerativa, doença

de Crohn, caquexia (incluindo a caquexia secundária resultante de infecções, cancro ou doença cardíaca), doença periodontal, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, formações quelóides, sarcoidose pulmonar, miastenia grave, reacção inflamatória induzida por endotoxinas, síndrome de Reiter, gota, sinovite aguda, doenças caracterizadas por uma infiltração maciça de neutrófilos, espondilite ancilosante, gripe, malária cerebral, silicose, doença da reabsorção óssea, febre, mialgias provocadas por infecções, osteoporose, patologia óssea associada ao mieloma múltiplo, doença neurodegenerativa causada por lesões traumáticas e lesões cerebrais traumáticas.

Os compostos também podem ser utilizados para tratar reacções agudas ou crónicas do hospedeiro perante um enxerto (v.g., aloenxerto dos ilhéus pancreáticos), rejeição aguda ou crónica de transplantes (v.g., de rins, fígado, coração, pulmões, pâncreas, medula óssea, córnea, intestino delgado, aloenxertos de pele, homoenxertos de pele, heteroenxertos e/ou células provenientes de tais órgãos) e doenças de pele, incluindo, mas sem nenhuma limitação, a formação de escaras teciduais, eczema, dermatite atópica, dermatite de contacto, urticária, escleroderma, escleracterma e psoríase.

Os compostos da invenção também podem ser utilizados para tratar alergias e doenças respiratórias, incluindo as seleccionadas entre asma, síndrome da dificuldade respiratória aguda, febre dos fenos, rinite alérgica e doenças inflamatórias pulmonares crónicas, tais como a doença pulmonar obstrutiva crónica. Os compostos ainda podem ser utilizados para tratar a resistência aos esteróides, nos casos de asma e de alergias.

Além disso, os compostos podem ser utilizados para tratar inflamações associadas a doenças autoimunitárias, incluindo, mas sem nenhuma limitação, o lúpus eritematoso sistêmico, a doença de Addison, a doença poliglandular autoimune (também conhecida por síndrome poliglandular autoimune) e a doença de Grave. Os compostos da invenção podem ser utilizados contra doenças infecciosas, tais como sépsis, choque séptico, shigelose e doenças provocadas por *Helicobacter pylori*.

Os compostos podem ser utilizados para tratar doenças virais, incluindo o herpes simplex de tipo 1 (HSV-1), o herpes simplex de tipo 2 (HSV-2), citomegalovírus, o vírus de Epstein-Barr, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), infecções de hepatite aguda (incluindo a hepatite A, hepatite B e hepatite C), infecções provocadas por HIV e retinite de CMV, SIDA/complexo associado à SIDA ou doenças malignas e herpes.

Os compostos também podem ser utilizados para tratar patologias angiogénicas, incluindo os tumores sólidos, a neovascularização ocular e os hemangiomas infantis.

Além disso, os compostos podem ser utilizados para tratar lúpus, esclerose múltipla, doença de Alzheimer, caquexia, doença de Hodgkin, ataque cardíaco, diabetes, osteoporose, osteoartrite, espondilite anquilosante, psoríase, dermatite atópica, aterosclerose, restenose, glomerulonefrite, inflamação associada a infecções e a algumas infecções virais, incluindo SIDA, síndrome das dificuldades respiratórias dos adultos e ataxia telangiectásia.

Além do mais, os inibidores de IKK podem inibir a expressão de proteínas induzíveis pró-inflamatórias, tais como a prostaglandina-endoperoxídeo-sintase-2 (PGHS-2),

também designada por ciclooxygenase-2 (COX-2). Assim sendo, entre outras patologias, que também é possível tratar com os compostos da invenção, refere-se as seleccionadas entre edema, analgesia e dores, tais como as dores neuromusculares, enxaqueca, dores provocadas por cancros ou por cirurgia, dores de dentes e dores artríticas. Face às suas actividades inibidoras de COX-2, os compostos da invenção também podem ser utilizados para tratar cancros, incluindo, sem nenhuma limitação, os cancros epiteliais e os adenocarcinomas.

Mais ainda, os murganhos IKK (+/-), quando alimentados com uma dieta rica em gorduras, revelaram níveis reduzidos de insulina e níveis reduzidos de glicose no sangue. Assim sendo, os compostos da presente invenção são úteis para tratar diabetes de tipo II (também designados diabetes não dependentes da insulina).

Por outro lado, os compostos são úteis para tratar isquémias, incluindo a isquémia resultante de oclusão vascular, enfarte cerebral, ataque cardíaco e doenças vasculares cerebrais associadas (incluindo acidentes cerebrovasculares e ataques isquémicos transitórios). Posto isto, os compostos podem ser utilizados para tratar enfartes do miocárdio, doenças das artérias coronárias, enfarte do miocárdio sem onda Q, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular, arritmias cardíacas, angina instável, angina crónica estável, angina de Prinzmetal, pressão sanguínea elevada, claudicação intermitente, isquémia silenciosa, hipertrofia cardíaca e doença arterial oclusiva periférica (v.g., doença arterial periférica, isquémia crítica dos membros inferiores, prevenção de amputação e prevenção da

morbidade cardiovascular, tal como enfarte do miocárdio, ataque cardíaco ou morte).

Além disso, tendo em conta a sua actividade para o tratamento da isquémia, os compostos podem ser úteis para tratar sintomas ou consequências resultantes de trombose, aterosclerose, doença arterial periférica e sintomas trombóticos ou tromboembólicos ou consequências associadas a um ou vários dos casos seguintes e/ou por eles provocadas: ataque tromboembólico (incluindo os resultantes de fibrilação auricular ou de trombos murais ventriculares ou aórticos), trombose venosa (incluindo as trombooses de veias profundas), trombose arterial, trombose cerebral, embolia pulmonar, embolia cerebral, trombofilia (v.g., o factor V de Leiden e a homocistinemia), síndromas de coagulação e coagulopatias (v.g., coagulação intravascular disseminada), restenose (v.g., a seguir a uma lesão arterial induzida endógena ou exogenamente), fibrilação auricular e aumento de volume ventricular (incluindo a miopatia cardíaca dilatada e a insuficiência cardíaca). Os compostos da invenção também podem ser utilizados para tratar sintomas ou consequências de doenças ou patologias ateroscleróticas, tais como a doença vascular aterosclerótica, a ruptura de placas ateroscleróticas, a formação de placas ateroscleróticas, a aterosclerose de transplantes e a aterosclerose remodeladora vascular. Os compostos da invenção ainda podem ser utilizados para tratar sintomas ou consequências de problemas trombóticos ou tromboembólicos associados ao cancro, à cirurgia, inflamação, infecções sistémicas, superfícies artificiais (tais como dispositivos expansores, oxigenadores do sangue, circuitos de derivação, orifícios de acesso vascular, enxertos vasculares, válvulas artificiais,

etc.), casos de cardiologia intervencional, tais como a angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA), imobilidade, medicação (por exemplo, contraceptivos orais, terapia de substituição de hormonas e administração de heparina), gravidez e abortos e ainda complicações de natureza diabética, incluindo a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia.

Os compostos podem ser utilizados para a conservação de tecidos, por exemplo, no caso de conservação de tecidos em situações de transplantes de órgãos e de manipulação cirúrgica. Os compostos podem ser utilizados para tratar doenças ou patologias em outros tecidos ou músculos que estejam associados a casos de problemas isquémicos e/ou para reforçar a intensidade ou a estabilidade de tecidos e músculos. Por exemplo, os compostos podem ser utilizados para tratar lesões e necroses de células dos músculos e/ou para melhorar os resultados conseguidos pelos atletas.

Entre outras doenças e patologias, que podem ser tratadas com os compostos da invenção, refere-se a síndrome do intestino irritável, leucemias, patologias do CNS associadas à isquémia cerebral, tais como o enfarte cerebral, o edema cerebral e não só, e as doenças associadas à proliferação de células dos músculos lisos, de células mesangiais e fibroblastos. Tais doenças compreendem a fibrose renal, fibrose hepática, hipertrofia da próstata e fibrose pulmonar.

Os compostos também podem ser utilizados para tratar infecções virais em animais, tais como as infecções de lentivírus, incluindo, mas sem nenhuma limitação, o combate aos vírus da anemia infecciosa dos equinos; ou infecções com retrovírus, incluindo o combate aos vírus da

imunodeficiência dos felinos, aos vírus da imunodeficiência dos bovinos e aos vírus da imunodeficiência dos caninos.

Os compostos também podem ser utilizados para tratar doenças oncológicas, no combate a cancros e tumores, tais como os tumores sólidos, linfomas e leucemias e, em particular, no combate ao cancro da mama, ao cancro da próstata e ao linfoma de Hodgkin.

Por outro lado, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica contendo um composto de fórmula I, ou um seu sal ou um seu hidrato farmaceuticamente aceitável, e um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, para o tratamento de uma patologia hiperproliferativa no mamífero. Em particular, antevê-se que a referida composição farmacêutica iniba o crescimento desses tumores sólidos ou líquidos, primários e recorrentes, associados a IKK, especialmente os tumores que estejam significativamente dependentes de IKK para o seu crescimento e para a sua disseminação, incluindo, por exemplo, os tumores hematopoiéticos, os cancros da bexiga, das células escamosas, da cabeça, colorrectais, esofágicos, ginecológicos (tais como os dos ovários), do pâncreas, mamários, da próstata, pulmonares, da vulva, da pele, do cérebro, do tracto genitourinário, do sistema linfático (tais como os da tiróide), do estômago, da laringe e dos pulmões.

Mais concretamente, os compostos de fórmula I são úteis para o tratamento de diversos cancros, incluindo (mas sem nenhuma limitação) os seguintes:

- carcinomas, incluindo os da bexiga, mama, cólon, rim, fígado, pulmão, incluindo o cancro das células pequenas do pulmão, esófago, vesícula biliar, ovários,

pâncreas, estômago, colo do útero, tiróide, próstata e pele, incluindo o carcinoma das células escamosas;

- tumores da pele, incluindo os melanomas;

- tumores hematopoiéticos, incluindo os de classe linfóide, tais como leucemias, leucemias linfocíticas agudas, leucemias linfoblásticas agudas, linfomas das células B, linfomas das células T, linfomas de Hodgkins, linfomas de tipo não Hodgkins, linfomas das células filamentosas e linfomas de Burkett;

- tumores hematopoiéticos de classe mielóide, incluindo as leucemias crônicas da medula, síndrome mielodisplásica e leucemia promielocítica;

- tumores hematopoiéticos, incluindo os de classe das células do plasma, tais como os mielomas múltiplos;

- tumores com origem no mesenquima, incluindo os fibrossarcomas e os rabdomiossarcomas;

- tumores dos sistemas nervosos central e periférico, incluindo os astrocitomas, neuroblastomas, gliomas e schwannomas; e

- outros tumores, incluindo os melanomas, seminomas, teratocarcinomas, osteossarcomas, xenoderomas pigmentosos, ceratoacantomas, cancro folicular da tiróide e sarcoma de Kaposi.

Além disso, os compostos de fórmula I são úteis para tratar os tipos de cancro a seguir indicados.

Cancros da mama e outros: Hu, M C-T e Hung, MC. "Role of I κ B kinase in tumorigenesis" Future Oncology (2005) 1(1), 67-78.

Cancros do cólon, pulmão e outros: Jun-Li Luo, Hideaki Kamata e Michael Karin. "TKK/NF- κ B signaling: balancing

life and death - a new approach to cancer therapy" J Clin Invest. 2005 115(10): 2625-2632.

Cancros do cólon, pulmão, estômago, esófago, ovários e outros: Michael Karin¹ & Florian R. Greten² "NF- κ B: LINKING INFLAMMATION AND IMMUNITY TO CANCER DEVELOPMENT AND PROGRESSION" Nature Reviews Immunology 5, 749-759 (2005).

Cancros do pulmão, pancreáticos, do cólon e outros: Greten FR, Karin M. "The IKK/NF-kappaB activation pathway-a target for prevention and treatment of cancer." Cancer Lett. 2004; 206(2): 193-9.

Mielomas múltiplos: Hideshima T, Chauhan D, Richardson P, Mitsiades C, Mitsiades N, Hayashi T, Munshi N, Dang L, Castro A, Palombella V, Adams J, Anderson KC. "NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma." J Biol Chem. 2002; 277(19):16639-47.

Linfomas: Lam LT, Davis RE, Pierce J, Hepperle M, Xu Y, Hottelet M, Nong Y, Wen D, Adams J, Dang L, Staudt LM. "Small molecule inhibitors of IkappaB kinase are selectively toxic for subgroups of diffuse large B-cell lymphoma defined by gene expression profiling." Clin Cancer Res. 2005; 11(1):28-40.

Melanomas: Burke JR. "Targeting I kappa B kinase for the treatment of inflammatory and other disorders." Curr Opin Drug Discov Devel. 2003; 6(5):720-8. e um artigo no prelo: Jinming Yang, Katayoun I. Amiri, James R. Burke, Johannes A. Schmid e Ann Richmond. "BMS-345541 Targets IkappaB Kinase to Induce Apoptosis in Melanoma: Involvement of Nuclear Factor-kappaB and Mitochondria Pathways." Clin. Cancer Res., no prelo. As obras anteriormente citadas consideram-se aqui incorporadas por referência.

Os compostos de fórmula I podem induzir ou inibir a apoptose. A resposta apoptótica é aberrante em diversas doenças dos seres humanos. Os compostos de fórmula I, enquanto moduladores da apoptose, irão ser úteis no tratamento de cancros (incluindo, mas sem nenhuma limitação, os dos tipos anteriormente mencionados), de infecções virais (incluindo, mas sem nenhuma limitação, as dos vírus do herpes, poxvirus, vírus de Epstein-Barr, vírus de Sindbis e adenovírus), na prevenção da progressão da SIDA em indivíduos infectados com HIV, em doenças autoimunes (incluindo, mas sem nenhuma limitação, o lúpus sistémico, o lúpus eritmatoso, a glomerulonefrite mediada pelo sistema autoimunitário, na artrite reumatóide, psoríase, na doença inflamatória do intestino e nos diabetes *mellitus* autoimunes), em patologias neurodegenerativas (incluindo, mas sem nenhuma limitação, a doença de Alzheimer, a demência conotada com a SIDA, a doença de Parkinson, a esclerose lateral amiotrófica, a renite pigmentosa, a atrofia muscular espinal e a degeneração do cerebello), em síndromas mielodisplásicas, anemias aplásicas, lesões isquémicas associadas a enfartes do miocárdio induzidas por toxinas ou associadas ao álcool, doenças hematológicas (incluindo, mas sem nenhuma limitação, anemias crónicas e anemias aplásicas), doenças degenerativas do sistema musculoesquelético (incluindo, mas sem nenhuma limitação, a osteoporose e a artrite), rinossinusite sensível à aspirina, fibrose cística, esclerose múltipla, doenças dos rins e dores provocadas pelos cancros. Os compostos de fórmula I são especialmente úteis para o tratamento de tumores que tenham uma incidência elevada de actividade de cinase de IKK, tais

como os melanomas e os mielomas múltiplos. Mediante a administração de uma composição (ou de uma combinação) dos compostos da presente invenção, reduz-se o desenvolvimento de tumores num mamífero hospedeiro.

A invenção proporciona também uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula I combinadamente com um veículo farmacêuticamente aceitável e um agente contra o cancro ou citotóxico. De acordo com uma outra variante, o referido agente contra o cancro ou citotóxico é seleccionado entre o conjunto constituído por linomida, inibidores da função da integrina $\alpha\text{v}\beta 3$, angiostatina, razoxina, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, iodoxifeno, acetato de megestrol, anastrozol, letrazol, borazol, exemestano, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, acetato de goserelina, luprolida, finasterida, inibidores das metaloproteinases, inibidores da função urocina do receptor activador do plasminogénio, anticorpos do factor de crescimento, anticorpos do receptor do factor do crescimento, tais como Avastin® e Erbitux®, inibidores da tirosina-cinase, inibidores de serina/treonina-cinase, metotrexato, 5-fluorouracilo, purina, análogos da adenosina, citosina-arabinosida, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina C, dactinomicina, mitramicina, cisplatina, carboplatina, mostardas azotadas, melfalano, clorambucilo, bussulfano, ciclofosfamida, ureias nitrosas de ifosfamidas, tiotefano, vincristina, Taxol®, Taxotere®, análogos de epotilona, análogos de discodermolida, análogos de eleuterobina, etopósidos, tenipósidos, amsacrina, topotecano e flavopiridóis.

No domínio da oncologia médica é normal recorrer à utilização de uma combinação de formas diferentes de tratamentos para tratar os pacientes com cancros. Em oncologia médica, os outros componentes de tal tratamento combinado, para além dos tratamentos antiproliferativos, antiangiogénicos e/ou redutores da permeabilidade vascular, aqui definidos anteriormente, podem ser: cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. A quimioterapia pode abranger três categorias importantes de agentes terapêuticos:

1 - agentes antiangiogénicos, tais como os inibidores de VEGF ou as cinases com eles conotadas (tais como FLT ou KDR), linomida, anticorpos que bloqueiem a angiogénese, inibidores da função da integrina $\alpha\beta 3$, angiostatina, razoxina;

2 - agentes citostáticos, tais como os anti-estrogénios (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, iodoxifeno), progestogénios (por exemplo, acetato de megestrol), inibidores da aromatase (por exemplo, anastrozol, letrazol, borazol, exemestano), anti-hormonas, antiprogestogénios, antiandrogénios (por exemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas e antagonistas de LHRH (por exemplo, acetato de goserelina, luprolida), inibidores de testosterona-5 α -di-hidrorreductase (por exemplo, finasterida), inibidores de farnesiltransferase, agentes anti-invasão (por exemplo, inibidores das metaloproteinases, tais como o marimastato e os inibidores da função urocinase dos receptores activadores do plasminogénio) e os inibidores da função do factor de crescimento (tais factores de crescimento compreendem, por exemplo, os factores EGF, FGF, o factor de crescimento

derivado das plaquetas e o factor de crescimento dos hepatócitos; tais inibidores compreendem os anticorpos dos factores de crescimento, os anticorpos dos receptores dos factores de crescimento, tais como Avastin® e Erbitux®, os inibidores das tirosina-cinases e os inibidores de serina/treonina-cinases);

3 - fármacos antiproliferativos/antineoplásicos e suas combinações, do tipo utilizado em oncologia médica, tais como os antimetabolitos (por exemplo, antifolatos, tais como metotrexato, fluoropirimidinas, tais como 5-fluorouracilo, análogos de purina e de adenosina, citosina-arabinósidos); antibióticos intercalantes antitumorais (por exemplo, antraciclinas, tais como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina); agentes alquilantes (por exemplo, mostardas azotadas, melfalano, clorambucil, bussulfano, ciclofosfamida, ureias nitrosas de ifosfamida, tiotefano); agentes antimitóticos (por exemplo, alcalóides vinca, tais como vincristina, e taxóides, tais como Taxol®, Taxotere® e os mais recentes agentes microtubulares, tais como os análogos de epotilona, análogos de discodermolida e análogos de eleuterobina); inibidores de topoisomerases (por exemplo epipodofilotoxinas, tais como os etopósidos e os tenipósidos, amsacrina, topotecano); e os inibidores do ciclo celular (por exemplo, flavopiridóis).

A presente invenção proporciona compostos de fórmula (I) para utilização em processos para o tratamento de tais patologias, os quais consistem em administrar a um paciente, que disso necessite, uma quantidade eficaz em que há pelo menos um composto de fórmula (I) ou um seu sal. Há

outros agentes terapêuticos, tais como os aqui descritos, que podem ser utilizados em combinação com os compostos de fórmula I. Tais agentes terapêuticos podem ser administrados antes da administração, simultaneamente com a administração ou a seguir à administração dos compostos da presente invenção.

Quando aqui são utilizados os termos "estado associado a IKK" ou "doença ou patologia associada a IKK", pretende-se com eles abranger todos os estados de saúde anteriormente identificados e agora reiterados e também qualquer outra patologia que seja modulada pela actividade da cinase de IKK.

A presente memória descritiva explicita compostos de fórmula (I) para utilização em processos para tratar tais patologias, os quais consistem em administrar a um paciente, que disso necessite, uma quantidade eficaz em que há pelo menos um composto de fórmula (I) ou um seu sal, hidrato ou pró-fármaco, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Os processos para tratar as patologias associadas às cinases de IKK podem consistir em administrar os compostos de fórmula (I) por si sós ou em combinação uns com os outros e/ou ainda com outros agentes terapêuticos adequados, tais como fármacos anti-inflamatórios, antibióticos, agentes antivirais, antioxidantes, agentes para reduzir o colesterol/lípidos, agentes antitumorais, incluindo os agentes antiproliferativos e ainda os agentes utilizados para tratar isquémias.

Como exemplos de outros agentes adequados anti-inflamatórios, que é possível utilizar conjuntamente com os compostos da invenção, refere-se os seleccionados entre aspirina, cromolina, nedocromil, teofilina, zileuton,

zafirlukast, monteleukast, pranleukast, indometacina e inibidores das lipoxigenases; fármacos anti-inflamatórios de tipo não esteroideal (NSAID) (tais como o ibuprofeno e a naproxina); inibidores de TNF- α (tais como tenidap e rapamicina ou seus derivados), ou antagonistas de TNF- α (v.g., infliximab, enbrel, D2E7, OR1384), moduladores das citocinas (v.g., os inibidores da enzima conversora de TNF- α [TACE], os inibidores da enzima conversora da interleucina 1 (ICE), os antagonistas dos receptores da interleucina 1), prednisona, dexametasona, Enbrel®, inibidores das ciclooxigenases (isto é, os inibidores de COX-1 e/ou COX-2, tais como Naproxen®, Celebrex® ou Vioxx®), os agonistas/antagonistas de CTLA4-Ig (LEA29Y), os antagonistas do ligando CD40, os inibidores de IMPDH (tais como o micofenolato [CellCept®] e VX-497), antagonistas das integrinas, antagonistas das integrinas α -4 e β -7, inibidores da adesão celular, antagonistas do interferão γ , ICAM-1, inibidores da síntese das prostaglandinas, budesonida, clofazimina, CNI-1493, antagonistas de CD4 (v.g., priliximab), outros inibidores das cinases das proteínas activados pelo mitogénio p38, inibidores da tirosina-cinase das proteínas (PTK), as terapêuticas para o tratamento da síndrome do intestino irritável (v.g., os abridores Zelmac®, Zelnorm® e Maxi-K®, tais como os descritos na patente de invenção norte-americana nº 6 184 231 B1), corticosteróides (tais como beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, flunisolida, dexametasona, prednisona e dexametasona); esteróides disassociados; moduladores dos receptores das quimioquinas (incluindo os antagonistas dos receptores CCR1, CCR2, CCR3, CCR4 e CXCR2); inibidores da fosfolipase A2 secretória e citossólica, antagonistas de

VLA4, glucocorticóides, salicilatos, óxido nítrico e outros imunossuppressores; e inibidores de translocações nucleares, tais como desoxispergualina (DSG).

Para combater as dores, os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com aspirina, com os NSAID ou com agonistas dos receptores 5-HT₁, tais como buspirona, sumatriptano, eletriptano ou rizatriptano, ou com opióides (v.g. morfina, codeína, hidromorfona).

Como exemplos de agentes antidiabéticos adequados, com os quais é possível utilizar os compostos da invenção, refere-se os seleccionados entre insulina (de porcos ou de origem humana recombinante, incluindo as insulinas de curto período de actuação, tais como Humalog®, regular, as insulinas com período de actuação intermédio, tais como NPH, lenta, e as insulinas com período de actuação prolongado, tais como as ultralentas ou glarginina (Lantus®)); as sulfonilureias, tais como gliburida e glipizida; secretagogos, tais como repaginida e nateglinida; agonistas dos receptores activados pelos proliferadores de peróxissomas (PPAR), tais como rosiglitazol e pioglitazona, e agonistas duais mistos alfa/gama de PPAR, tais como muriglitazar; biguanidas, tais como metformina, e inibidores das glucosidases, tais como acarbose e miglitol, agonistas de PPAR-alfa, inibidores de SGLT2, inibidores da proteína de ligação dos ácidos gordos (aP2), tais como os descritos no pedido de patente de invenção norte-americana com o n.º de série 09/519 079, depositada a 6 de Março de 2000 e apresentado pela requerente da presente invenção, e inibidores do péptido 1 de tipo glucagon (GLP-1), inibidores de glucagon-fosforilases e inibidores de dipeptidil-peptidase IV (DP4).

Como exemplos de antibióticos adequados com os quais é possível utilizar os compostos da invenção refere-se as β -lactamas (v.g., penicilinas, cefalosporinas e carbopenams); inibidores de β -lactamas e de lactamase (v.g., augmentin); aminoglicósidos (v.g., tobramicina e estreptomicina); macrólidos (v.g., eritromicina azitromicina); quinolonas (v.g., cipro e tequin); péptidos e dektopéptidos (v.g. vancomicina, sinercida e daptomicina), antibióticos à base de metabolitos (v.g., sulfonamidas e trimetoprim); sistemas de anéis múltiplos (v.g., tetraciclinas e rifampinas); inibidores da síntese de proteínas (v.g., zyvox, clorofenicol, clindamicina, etc.); e antibióticos de classe nitro (v.g., nitrofuranos e nitroimidazóis).

Como exemplos de agentes antivirais adequados para utilização com os compostos da invenção refere-se os inibidores à base de nucleosídeos, os inibidores à base de proteases e os inibidores da assemblagem viral.

Como exemplos de agentes antiosteoporose adequados, para utilização em combinação com os compostos da presente invenção, refere-se os seleccionados entre alendronato, risedronato, PTH, fragmentos de PTH, raloxifeno, calcitonina, antagonistas do ligando RANK, antagonistas dos receptores sensíveis ao cálcio, inibidores de TRAP, moduladores dos receptores selectivos de estrogénios (SERM) e inibidores de AP-1.

Como exemplos de antioxidantes adequados, para utilização em combinação com os compostos da presente invenção, refere-se os inibidores da peroxidação de lípidos, tais como probucol, BO-653, Vitamina A, Vitamina E, AGI-1067 e o ácido α -lipoico.

Uma outra aplicação dos compostos da presente invenção é a sua utilização em combinação com agonistas dos receptores das progesteronas estereoidais ou não estereoidais ("PRA"), tais como levonorgestrel e acetato de medroxiprogesterona (MPA).

Além disso, os compostos podem ser utilizados com agentes que aumentem as concentrações de cAMP ou cGMP nas células para que haja um efeito terapêutico. Por exemplo, os compostos da invenção podem ter efeitos vantajosos quando utilizados em combinação com inibidores das fosfodiesterases, incluindo os inibidores de PDE1 (tais como os descritos em 'Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 40, pp. 2196-2210 [1997]), os inibidores de PDE2, os inibidores de PDE3 (tais como revizinona, pimobendano ou olprinona), os inibidores de PDE4 (tais como rolipram, cilomilast ou piclamilast), os inibidores de PDE7 ou outros inibidores de PDE, tais como dipiridamol, cilostazol, sildenafil, denbutilina, teofilina(1,2-dimetil-xantina), ARIFLO™ (isto é, ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclo-hexano-1-carboxílico), arofilina, roflumilast, C-11294A, CDC-801, BAY-19-8004, cipamfilina, CH351591, YM-976, PD-189659, mesiopram, pumafentrina, CDC-998, IC-485 e KW-4490.

Os compostos também podem ser úteis em combinação com estratégias contra o cancro e em quimioterapias, por exemplo, com taxol e/ou cisplatina. Os compostos podem ser utilizados em conjunto com agentes antitumorais, tais como paclitaxel, adriamicina, epitilonas, cisplatina e carboplatina.

Tendo em consideração a sua utilidade para o tratamento de isquémias, os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com agentes inibidores de F_1F_0 -ATPase, incluindo efrapectina, oligomicina, autovertina B, azidas e compostos descritos no pedido de patente de

invenção norte-americana com o número de série 60/339 108, depositado a 10 de Dezembro de 2001, apresentado pela presente requerente: bloqueadores α - ou β -adrenérgicos (tais como propranolol, nadolol, carvedilol e prazosina), ou agonistas β -adrenérgicos (tais como albuterol, terbutalina, formoterol, salmeterol, bitolterol, pilbuterol e fenoterol); agentes antianginais, tais como nitratos, por exemplo, nitratos de sódio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida e nitrovasodiladores; agentes antiaritmicos, incluindo os agentes de classe I (tais como propafenona); agentes de classe II (propranolol); agentes de classe III (tais como sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida); agentes de classe IV (tais como diltiazem e verapamil); moduladores dos canais de K^+ , tais como os inibidores I_{ACh} e os inibidores da subfamília K_v1 dos abridores dos canais de K^+ , tais como os inibidores I_{Kur} (v.g., os compostos descritos no pedido de patente de invenção norte-americana com o número de série 09/729 731, depositado a 5 de Dezembro de 2000); e os moduladores das junções comunicantes, tais como as conexinas; agentes anticoagulantes ou antitrombóticos, incluindo aspirina, warfarina, ximelagtran, heparinas de baixo peso molecular (tais como lovenox, enoxaparaina e dalteparina), agentes antiplaquetários, tais como os bloqueadores de GPIIb/GPIIIa (v.g., abciximab, eptifibatida e tirofiban), os antagonistas dos receptores do tromboxano (v.g., ifetroban), os antagonistas de P2Y1 e P2Y12 (v.g., clopidogrel, ticlopidina, CS-747 e combinações de aspirina/clopidogrel), e os inibidores do factor Xa (v.g., fondaparinux); e os diuréticos, tais como os inibidores das permutas sódio-hidrogénio, clorotiazida, hidroclorotiazida,

flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico (tricroinafen), clortalidona, furosemda, musolimina, bumetanida, triamtreno e amilorida.

Por outro lado, os compostos podem ser utilizados em combinação com moduladores do perfil lipídico e com agentes antiateroscleróticos, incluindo os inibidores da HMG-CoA-reductase (v.g., pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, AZ4522, itavastatina [Nissan/Kowa]), ZD-4522 (a.k.a. rosuvastatina, atavastatina ou visastatina), pravachol, e inibidores de esqualeno-sintetase, fibratos, sequestrantes dos ácidos biliares (tais como o questrano), combinações de niacina e niacina/estatina, inibidores das lipooxigenases, inibidores dos co-transportadores de Na+/ácidos biliares no ílio, inibidores de ACAT1, inibidores de ACAT2, inibidores duplos de ACAT1/2, inibidores das proteínas de transporte de glicéridos microssômicos (tais como os descritos nas patentes de invenção norte-americanas n°s 5 739 135, 5 712 279 e 5 760 246), inibidores da absorção do colesterol (tais como Zetia®), inibidores das proteínas de transferência de esteres do colesterol (v.g., CP-529414), agonistas de PPAR- δ , agonistas de PPAR- α , agonistas duplos de PPAR- α/δ , agonistas de LXR- α , agonistas de LXR- β , agonistas duplos de LXR- α/β , e modeladores de SCAP.

A combinação dos compostos com outros agentes terapêuticos pode ter efeitos aditivos e efeitos sinérgicos. A combinação pode ser vantajosa para aumentar a eficácia da administração ou para diminuir a posologia para se conseguir reduzir os possíveis efeitos secundários.

Os outros agentes terapêuticos supramencionados, quando utilizados em combinação com os compostos da presente invenção, podem ser administrados, por exemplo, nas quantidades indicadas na obra "Physicians' Desk Reference (PDR)" ou conforme determinado por um vulgar especialista na matéria. Esses outros agentes terapêuticos podem ser administrados antes, durante ou após a administração dos compostos da invenção

A presente invenção também proporciona composições farmacêuticas que permitem tratar patologias associadas à cinase p38, incluindo as patologias mediadas por TNF- α , IL-1 e/ou IL-8, conforme descrito antes. As composições podem conter outros agentes terapêuticos, conforme já descrito. As composições farmacêuticas podem ser formuladas recorrendo a veículos ou diluentes convencionais, sólidos ou líquidos, e também aditivos farmacêuticos de um tipo adequado ao modo de administração desejado (v.g., excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizadores, aromatizantes, etc.), em conformidade com técnicas idênticas às que estão consagradas na especialidade de preparação de formulações farmacêuticas.

Os compostos de fórmula (I) podem ser administrados por todos os meios convenientes para o estado de saúde que se pretenda tratar, o que irá depender da necessidade de um tratamento específico ou da quantidade de fármaco a administrar. De um modo geral, é preferível a administração tópica, no caso de doenças respeitantes à pele, sendo preferíveis os tratamentos sistêmicos no caso de patologias cancerosas ou pré-cancerosas, embora estejam previstos também outros modos de administração. Por exemplo, os compostos podem ser administrados por via oral, por

exemplo, sob a forma de comprimidos, cápsulas, grânulos, pós, ou formulações no estado líquido, incluindo os xaropes; por via tópica, por exemplo, sob a forma de soluções, suspensões, geles ou unguentos; pelas vias sublingual, bucal, parentérica, por exemplo, por injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular ou intrasternal, ou recorrendo a técnicas de infusão (v.g., sob a forma de soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas estéreis injectáveis); pela via nasal, por exemplo, recorrendo a micronizadores para inalação; por via tópica, por exemplo, sob a forma de cremes ou unguentos, por via rectal, por exemplo, sob a forma de supositórios; ou recorrendo a lipossomas. É possível administrar formulações em doses unitárias contendo veículos ou diluentes não tóxicos e farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos podem ser administrados numa forma adequada para libertação imediata ou para libertação de acção prolongada. A libertação imediata ou a libertação de acção prolongada podem ser conseguidas com composições farmacêuticas convenientes ou então, em particular, no caso da libertação de acção prolongada, com dispositivos tais como os implantes subcutâneos ou as bombas osmóticas.

As composições exemplificativas para administração tópica contêm um veículo tópico, tal como PLASTIBASE® (óleo mineral gelificado com polietileno).

As composições exemplificativas para administração oral compreendem as suspensões que podem conter, por exemplo, celulose microcristalina para lhes conferir volume, ácido algínico ou alginato de sódio, enquanto agentes de suspensão, metil-celulose, enquanto agente intensificador da viscosidade, e edulcorantes ou agentes

aromatizantes, do tipo conhecido na especialidade; e ainda os comprimidos de libertação imediata que podem conter, por exemplo, celulose microcristalina, fosfato de dicálcio, amido, estearato de magnésio e/ou lactose e/ou outros excipientes, aglutinantes, agentes para aumentar o volume, agentes desintegradores, diluentes e lubrificantes, do tipo conhecido na especialidade. Os compostos da invenção também podem ser administrados por via oral, mediante administração sublingual e/ou bucal, v.g., em comprimidos moldados, obtidos por compressão ou liofilizados. As composições exemplificativas podem conter diluentes de dissolução rápida, tais como manitol, lactose, sacarose e/ou ciclodextrinas. Também é possível incorporar nessas formulações excipientes de elevado peso molecular, tais como as celulosas (AVICEL®) ou polietileno-glicóis (PEG); um excipiente para auxiliar a adesão mucosal, por exemplo, hidroxipropil-celulose (HPC), hidroxipropil-metil-celulose (HPMC), carboximetil-celulose sódica (SCMC) e/ou copolímeros de anidrido maleico (v.g., GANTREZ®); e agentes para regular a libertação, por exemplo, copolímeros poliacrílicos (v.g., CARBOPOL 934®). Também é possível acrescentar agentes lubrificantes, deslizantes, aromatizantes, corantes e estabilizadores para facilitar o processo de fabrico e a utilização.

As composições exemplificativas para administração nasal por inalação ou sob a forma de aerossol, compreendem as soluções que podem conter, por exemplo, álcool benzílico ou outros agentes conservantes adequados, agentes que favoreçam a absorção, para aumentar a absorção e/ou a biodisponibilidade, e/ou outros agentes de solubilização ou dispersantes do tipo conhecido na especialidade.

As composições exemplificativas para administração parentérica compreendem as soluções ou suspensões injectáveis que podem conter, por exemplo, diluentes ou solventes não tóxicos e adequados, aceitáveis para administração parentérica, tais como manitol, 1,3-butanodiol, água, solução de Ringer, uma solução isotónica de cloreto de sódio ou outros agentes adequados que sejam dispersantes ou humectantes e de suspensão, incluindo os monoglicéridos ou diglicéridos sintéticos e os ácidos gordos, incluindo o ácido oleico.

As composições exemplificativas para administração rectal compreendem os supositórios que podem conter, por exemplo, excipientes não irritantes adequados, tais como a manteiga de cacau, ésteres de glicéridos sintéticos ou polietileno-glicóis, os quais se encontram num estado sólido à temperatura ambiente, mas que se liquefazem e/ou dissolvem na cavidade rectal para libertarem o fármaco.

A quantidade eficaz de um composto da presente invenção pode ser determinada por um vulgar especialista na matéria, sendo as quantidades de dosificação exemplificativas para um mamífero aquelas em que o composto activo está compreendido entre 0,05 e 100 mg/kg de massa corporal por dia, podendo ser administradas em dose única ou sob a forma de doses individuais divididas, por exemplo, 1 a 4 vezes por dia. Em alternativa, o composto pode ser administrado 1 ou 2 vezes por dia. De acordo com uma outra variante, a quantidade total administrada por dia é inferior a cerca de 500 mg, em alternativa entre cerca de 100 e 350 mg ou ainda, em alternativa, entre cerca de 130 e 350 mg por dia, quer numa dose diária única quer em duas doses diárias. Faz-se observar que a concentração da dose

específica e a frequência posológica, para qualquer paciente particular, pode variar e irá depender de diversos factores, incluindo a actividade do composto concreto utilizado, a estabilidade metabólica e a duração de acção desse composto, a espécie em causa, a sua idade, massa corporal, estado geral de saúde, sexo e regime alimentar do paciente, o modo e o tempo de administração, a velocidade de expressão, a combinação de fármacos e a gravidade da patologia particular. Os pacientes preferíveis para tratamento são animais, mais preferencialmente mamíferos, tais como os seres humanos e também os animais domésticos, por exemplo, cães, gatos, cavalos e não só. Deste modo, quando aqui se utiliza o termo "paciente", esse termo pretende abranger todos os pacientes, mais preferencialmente os mamíferos, que sejam afectados pela mediação da actividade da enzima IKK

Testou-se pelo menos um ou vários dos compostos aqui descritos e concluiu-se que revelam actividade como inibidores de IKK, I κ B, NF- κ B e/ou TNF- α . Por exemplo, criou-se em cultura a linhagem celular THP-1 (linhagem celular de monócitos humanos), obtida na instituição ATCC, em meio RPMI-1640 enriquecido com 10% de FBS, piruvato de sódio, HEPES, 5-mercaptoetanol e penicilina/estreptomicina. A um aplaca de 96 cavidades contendo células THP-1 ($1,4 \times 10^6$ /mL, $2,5 \times 10^5$ células/cavidade) em 180 μ L de RPMI-1640 acrescentou-se 10 μ L do composto testado em DMSO a 10%. De uma forma típica, foram utilizadas na experiência concentrações do composto experimentado compreendidas entre 0,1-100 μ M. Decorrida 1 hora a 37°C, juntou-se a cada cavidade 10 μ L de lipopolissacarídeo (LPS proveniente de *Salmonella typhosa*, Sigma) com a concentração de 1000

ng/mL. Decorridas mais 6 horas a 37°C, após um período de 5 minutos de centrifugação, efectuou-se a colheita dos sobrenadantes da placa para juntar as células. Seguidamente, mediu-se a quantidade de TNF α nesses sobrenadantes, recorrendo a um protocolo de ELISA específico para TNF α (Pharmlingen). Depois de se subtrair a quantidade de TNF α numa preparação de controlo que não havia sido tratada com LPS, calculou-se o valor percentual da inibição relativamente a uma preparação de controlo que havia sido tratada com LPS, mas sem se lhe ter acrescentado o composto que se pretendia experimentar. Os compostos da presente invenção são activos *in vivo* no modelo de secreção de TNF α induzido pelo LPS. De igual modo, recorre-se também a análises conhecidas neste domínio da especialidade para se determinar a actividade dos compostos, enquanto inibidores de IKK, I κ B e/ou das vias de NF- κ B.

Análise de secreção de TNF α

Avaliou-se a aptidão dos compostos para inibirem a produção e a secreção de TNF α a partir de leucócitos, utilizando como fonte de monócitos as células PBMC (obtidas conforme descrito anteriormente) ou a linhagem e células THP-1. Os compostos foram diluídos em meio RPMI 1640 enriquecido com 10% de FBS e DMSO para uma concentração de 0,2%. As células (2×10^5 /cavidade em placas de 96 cavidades de fundo em U) ficaram previamente a incubar com os compostos durante 30 minutos a 37°C, antes da adição do lipopolissacarídeo (LPS) para uma concentração final de 6,25 ng/mL, num volume total de 200 μ L. Decorridas 4 horas a 37°C, aspirou-se cuidadosamente 50 μ L de sobrenadante

para detecção do TNF α solúvel. O TNF α solúvel foi detectado pelo protocolo ELISA desenvolvido por R&D Systems (Minneapolis, MN), em conformidade com as instruções do fabricante.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A presente listagem de referências citadas pelo requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o IEP não assume nenhuma responsabilidade.

Patentes de invenção citadas na descrição

- WO 2004106293 A [0008]
- US 6184231 B1 [1007]
- US 09519079 B [1009]
- US 33910801 P [1017]
- US 72973100 A [1017]
- US 5739135 A [1018]
- US 5712279 A [1018]
- US 5760246 A [1018]

Literatura citada na descrição, para além das patentes de invenção

- **Arvin et al.** The Role of Inflammation and Cytokines in Brain Injury. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1996, vol. 20(3), 445-452 [0002]
- **Keating et al.** Infliximab: An Updated Review of its use in Crohn's Disease and Rheumatoid Arthritis. *BioDrugs*, 2002, vol. 16, 111-148 [0002]
- **Hanns-Martin et al.** Perspectives for TNF-alpha-targeting Therapies. *Arthritis Res.*, 2002, vol. 4 (3), 17-24 [0002]
- **Dinarelli.** Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines During Inflammation: Experimental and Clinical Findings. *Review*, 1997, 91-103 [0003]

- **Baldwin.** The NF- κ B and I κ B Proteins: New Discoveries and Insights. *Annual Rev. Immunol.*, 1996, vol. 14, 649-81 [0004]
- **Christman et al.** Impact of Basic Research on Tomorrow's Medicine, The Role of Nuclear Factor- κ B in Pulmonary Diseases. *Chest*, 2000, vol. 117, 1482-87 [0004]
- **Roshak et al.** Small-molecule Inhibitors of NF- κ B for the Treatment of Inflammatory Joint Disease. *Current Opinion in Pharmacol*, 2002, vol. 2, 316-321 [0004]
- **Karin et al.** NF- κ B in Cancer From Innocent Bystander to Major Culprit. *Nature Rev. Cancer.*, 2002, vol.2, 301-310 [0005]
- **Bharti et al.** Nuclearfactor-kappa B and cancer: its role in prevention and therapy. *Biochem. Pharmacol.*, 883-888 [0005]
- **Burke et al.** BMS 345541 is a Highly Selective Inhibitor of I κ B Kinase that Binds at an Allosteric Site of the Enzyme and Blocks NF- κ B dependent. Transcription in Mice. *J. Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, 1450-1456 [0006]
- **Schacke et al.** Mechanisms Involved in the Side Effects of Glucocorticoids. *Pharmacol, and Therapeutics*, 2002, vol. 96, 23-43 [0007]
- **Yin, J.; Buchwald, S. L.** *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, vol. 124(21), 6043-6048 [0119]
- **Vasquez, E.** *J. Org. Chem.*, 2002, vol.67, 7551-7552 [0119]
- **Hu, M C-T; Hung, MC.** Role of I κ B kinase in tumorigenesis. *Future Oncology*, 2005, vol. 1 (1), 67-78 [0993]
- **Jun-Li Luo; Hideaki Kamata; Michael Karin.** T κ K/NF- κ B signaling: balancing life and death a new approach to cancertherapy. *J Clin Invest.*, 2005, vol. 115 (10), 2625-2632 [0994]

- **Michael Karin¹; Florian R. Greten².** NF- κ B: LINKING INFLAMMATION AND IMMUNITY TO CANCER DEVELOPMENT AND PROGRESSION. *Nature Reviews Immunology*, 2005, vol. 5, 749-759 [0995]
- **Greten FR; Karin M.** The IKK/NF-kappaB activation pathway - a target for prevention and treatment of cancer. *Cancer Lett.*, 2004, vol.206(2), 193-9 [0996]
- **Hideshima T; Chauhan D; Richardson P; Mitsiades C; Mitsiades N; Hayashi T; Munshi N; Dang L; Castro A; Palombella V.** NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma. *J Biol Chem.*, 2002, vol. 277 (19), 16639-47 [0997]
- **Lam LT; Davis RE; Pierce J; Hepperle M; Xu Y; Hottelet M; Nong Y; Won D; Adams J; Dang L.** Small molecule inhibitors of IkappaB kinase are selectively toxic for subgroups of diffuse large B-cell lymphoma defined by gene expression profiling. *Clin Cancer Res.*, 2005, vol. 11(1), 28-40 [0998]
- **Burke JR.** Targeting I kappa B kinase for the treatment of inflammatory and other disorders. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2003, vol. 6 (5), 720-8 [0999]
- **Jinming Yang; Katayoun I; Amiri; James R. Burke; Johannes A. Schmid; Ann Richmond.** BMS-345541 Targets IkappaB Kinase to Induce Apoptosis in Melanoma: Involvement of Nuclear Factor-kappaB and Mitochondria Pathways. *Clin. Cancer Res.* [0999]
- *Journal of Medicinal Chemistry*, 1977, vol. 40, 2196-2210 [1015]

*c1nc2c(nc3c2nc(R1)c3R2)c(R7)c(R6)n1R8

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e

independentemente substituídos, se a valência assim o permitir, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

(c) $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-N(R^{12})C(O)R^{14}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{14}$, $-N(R^{12})SO_2R^{14}$, $-N(R^{12})C(O)NR^{12a}R^{13}$, $-N(R^{12})SO_2NR^{12a}R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-SO_2R^{14}$ ou $-SO_2NR^{12}R^{13}$;

(d) os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

o símbolo R^6 representa

(a) alquilo, alcenilo, alcinilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1f} ; cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(b) $-SR^{7a}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{8b}R^{9b}$, $C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$;

o símbolo R^7 representa

(a) hidrogénio, halo ou ciano ou

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1c} , Z^{2c} e Z^{3c} ;

o símbolo R^{7a} representa um grupo seleccionado independentemente entre

(a) hidrogénio ou

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1c} , Z^{2c} e Z^{3c} ;

o símbolo R^8 representa

(c) hidrogénio,

(d) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(c) $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{8b}R^{9b}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$;

cada um dos símbolos R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} e R^{9b} representa independentemente

(a) hidrogénio,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ;

(c) os símbolos R^{8a} e R^{9a} , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e

independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ou

(d) os símbolos R^{8b} e R^{9b} , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

o símbolo R^{10} , em cada caso, representa independentemente alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ;

os símbolos R^{11} , R^{12} , R^{12a} e R^{13} representam independentemente

(a) hidrogénio ou

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1e} , Z^{2e} e Z^{3e} ;

o símbolo R^{14} representa um grupo alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1e} , Z^{2e} e Z^{3e} ;

os radicais Z^{1a-1e} , Z^{2a-2e} e Z^{3a-3e} são substituintes facultativos, cada um dos quais é, em cada caso,

seleccionado independentemente entre $-W^1-V^1$; $-W^2-V^2$; $-W^3-V^3$; $-W^4-V^4$; $-W^5-V^5$;

em que os símbolos W^{1-5} representam independentemente

(1) uma ligação

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais V^{1-5} ou em que os radicais V^{1-5} são seleccionados independentemente entre

(1) H

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários grupos (3) a (28) dos radicais V^{1-5} ;

(3) $-U^1-O-Y^5$,

(4) $-U^1-S-Y^5$,

(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^5$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,

(6) $-U^1-SO_3-H$ ou $-U^1-S(O)_tY^5$,

(7) $-U^1-halo$,

(8) $-U^1-ciano$,

(9) $-U^1-nitro$,

(10) $-U^1-NY^2Y^3$,

(11) $-U-N(Y^4)-C(O)-Y^1$,

(12) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-Y^1$,

- (13) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$,
- (14) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-C(O)-NY^2Y^3$,
- (15) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-C(O)-OY^5$,
- (16) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-NY^2Y^3$,
- (17) $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$,
- (18) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$,
- (19) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$,
- (20) $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$,
- (21) $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$,
- (22) $-U^1-OC(O)-OY^5$,
- (23) $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$,
- (24) $-U^1-(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$,
- (25) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$,
- (26) $-U^1-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$,
- (27) oxo;
- (28) $-U^1-Y^5$;

o radical Z^{1f} , em cada caso, representa um grupo seleccionado independentemente entre

(1) cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, facultativamente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários grupos (2) a (25) do radical Z^{1f} ;

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo;

(3) $-U^1-O-Y^5$,

(4) $-U^1-S-Y^5$,

(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^5$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,

- (6) $-U^1-SO_3-H$ ou $-U^1-S(O)_tY^5$,
- (7) $-U^1-halo$,
- (8) $-U^1-ciano$,
- (9) $-U^1-nitro$,
- (10) $-U^1-NY^2Y^3$,
- (11) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$,
- (12) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-Y^1$,
- (13) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$,
- (14) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-NY^2Y^3$,
- (15) $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$,
- (16) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$,
- (17) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$,
- (18) $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$,
- (19) $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$
- (20) $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$,
- (21) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$,
- (22) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$,
- (23) $-U^1-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$,
- (24) oxo ;
- (25) $-U^1-Y^5$;

o radical V^{1a} é seleccionado independentemente entre hidrogénio, alquilo, $-CN$, $-C(O)Y^1$, $-S(O)_2Y^5$, $-C(O)NY^2Y^3$, $S(O)_2NY^2Y^3$;

os símbolos Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5

(1) representam independentemente hidrogénio, alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^4 , Z^5 e Z^6 ou

(2) os símbolos Y^2 e Y^3 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^4 , Z^5 e Z^6 ou

(4) os símbolos Y^2 e Y^3 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo $-N=CY^6Y^7$, em que cada um dos símbolos Y^6 e Y^7 representa independentemente H ou alquilo e os radicais Z^4 , Z^5 e Z^6 são substituintes facultativos seleccionados, em cada caso, independentemente entre

(1) H

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo;

(3) $-U^1-O-Y^{5a}$,

(4) $-U^1-S-Y^{5a}$,

(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)t-Y^{5a}$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,

(6) $-U^1-SO_3-H$ ou $-U^1-S(O)_tY^{5a}$,

(7) $-U^1-halo$,

(8) $-U^1-ciano$,

(9) $-U^1-nitro$,

(10) $-U^1-NY^{2a}Y^{3a}$,

(11) $U^1-N(Y^{4a})-C(O)-Y^{1a}$,

(12) $U^1-N(Y^{4a})-C(S)-Y^{1a}$,

(13) $-U^1-N(Y^{4a})-C(O)-NY^{2a}Y^{3a}$,

(14) $-U^1-N(Y^{4a})-C(S)-NY^{2a}Y^{3a}$,

(15) $U^1-N(Y^{4a})-C(O)O-Y^{5a}$,

(16) $-U^1-N(Y^{4a})-S(O)_2-Y^{1a}$,

- (17) $-U^1-N(Y^{4a})-S(O)_2-NY^{2a}Y^{3a}$,
- (18) $-U^1-C(O)-NY^{2a}Y^{3a}$,
- (19) $-U^1-OC(O)-NY^{2a}Y^{3a}$,
- (20) $-U^1-S(O)_2-N(Y^{4a})-Y^{1a}$,
- (21) $-U^1-N(Y^{4a})-C(=NV^{1b})-NY^{2a}Y^{3a}$,
- (22) $-U^1-N(Y^{4a})-C(=NV^{1b})-Y^{1a}$,
- (23) $-U^1-C(=NV^{1b})-NY^{2a}Y^{3a}$,
- (24) oxo;
- (25) $-U^1-Y^{5a}$;

o radical V^{1b} é seleccionado independentemente entre hidrogénio, alquilo, $-CN$, $-C(O)Y^{1a}$, $-S(O)_2Y^{5a}$, $S(O)_2NY^{2a}Y^{3a}$; os símbolos Y^{1a} , Y^{2a} , Y^{3a} , Y^{4a} e Y^{5a}

(1) representam independentemente hidrogénio, alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo;

o símbolo U^1 representa independentemente

- (1) uma ligação simples,
- (2) alquileno,
- (3) alcenileno ou
- (4) alcinileno,

em que, nas definições anteriores,

o termo "alquilo" designa um grupo alquilo (C_1-C_8),

o termo "alcoxi" designa um grupo alcoxi (C_1-C_8),

o termo "haloalquilo" designa um grupo alquilo (C_1-C_8)

que possui um ou vários substituintes halo,

o termo "alquileno" designa um grupo alquileno (C_1-C_8),

o termo "alcenilo" designa um grupo alcenilo (C_2-C_{12}),

o termo "alcenileno" designa um grupo alcenileno (C_2-C_{12}),

o termo "alcinilo" designa um grupo alcinilo (C_2-C_4),

o termo "alcinileno" designa um grupo alcinileno (C_2-C_4),

o termo "cicloalquilo" designa um grupo hidrocarboneto cíclico, saturado ou parcialmente insaturado (que contém 1 ou 2 ligações duplas), que possui entre 1 e 3 anéis e contém um total de 3 a 20 átomos de carbono que formam os anéis,

o termo "arilo" designa um grupo aromático homocíclico, monocíclico, bicíclico ou tricíclico que contém entre 6 e 14 átomos de carbono na porção do anel, o qual pode ainda incluir facultativamente entre um a três anéis suplementares (cicloalquilo, heterociclo ou heteroarilo) a eles fundidos,

o termo "heteroarilo" designa um anel monocíclico ou bicíclico aromático que contém entre 5 e 10 átomos, o qual compreende entre 1 e 4 heteroátomos seleccionados entre azoto, oxigénio ou enxofre, e tais anéis fundidos a um anel arilo, cicloalquilo, heteroarilo ou heterociclo, em que os heteroátomos de azoto e de enxofre podem ser facultativamente oxidados e os heteroátomos de azoto podem ser facultativamente quaternizados,

o termo "heterociclo" designa grupos cíclicos, totalmente saturados ou parcialmente insaturados, que contém um total de átomos compreendido entre 3 e 10 átomos no anel, em que cada anel do grupo heterociclo que contém um heteroátomos pode possuir 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de azoto, átomos de oxigénio e/ou átomos de enxofre, em que os heteroátomos de azoto e de enxofre podem ser facultativamente oxidados e os

heteroátomos de azoto podem ser facultativamente quaternizados.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que o símbolo R^1 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3), alcenilo (C_2-C_3) e alcinilo (C_2-C_3);

o símbolo R^2 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo e haloalquilo;

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre

(a) hidrogénio e halo,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo e haloalquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, se a valência assim o permitir, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

(c) $-OR^{11}$, $-SR^{11}$ e $-NR^3R^4$;

os símbolos R^3 e R^4 representam um grupo seleccionado independentemente entre

(a) hidrogénio,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alcilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, se a valência assim o permitir, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

(c) $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-N(R^{12})C(O)R^{14}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{14}$, $-N(R^{12})SO_2R^{14}$, $-N(R^{12})C(O)NR^{12a}R^{13}$, $-N(R^{12})SO_2NR^{12a}R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-SO_2R^{14}$ ou $-SO_2NR^{12}R^{13}$;

(d) os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 ou 8 membros facultativa e

independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

o símbolo R^6 representa

(a) alquilo, alcenilo, alcinilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1f} ; cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(b) $-SR^{7a}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{8b}R^{9b}$, $C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$;

o símbolo R^7 representa

(a) hidrogénio, halo ou ciano,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1c} , Z^{2c} e Z^{3c} ou

(c), $-C(O)OR^{7a}$; ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$;

o símbolo R^{7a} representa independentemente

(a) hidrogénio ou

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e

independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1c} , Z^{2c} e Z^{3c} ;

o símbolo R^8 representa

(e) hidrogénio,

(f) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(c) $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{8b}R^{9b}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$;

cada um dos símbolos R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} e R^{9b} representa independentemente

(a) hidrogénio,

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ;

(c) os símbolos R^{8a} e R^{9a} , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ou

(d) os símbolos R^{8b} e R^{9b} , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

o símbolo R^{10} , em cada caso, representa independentemente alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ;

os símbolos R^{11} , R^{12} , R^{12a} e R^{13} representam independentemente

(a) hidrogénio ou

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1e} , Z^{2e} e Z^{3e} ;

o símbolo R^{14} representa um grupo alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1e} , Z^{2e} e Z^{3e} ; os radicais Z^{1a-1e} , Z^{2a-2c} e Z^{3a-3e} são substituintes facultativos seleccionado independentemente, em cada caso, entre $-W^1-V^1$; $-W^2-V^2$; $-W^3-V^3$; $-W^4-V^4$; $-W^5-V^5$;

em que os símbolos W^{1-5} representam independentemente

(1) uma ligação

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser

facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais V^{1-5} ou em que os radicais V^{1-5} são seleccionados independentemente entre

(1) H

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários grupos (3) a (25) dos radicais V^{1-5} ;

(3) $-U^1-O-Y^5$,

(4) $-U^1-S-Y^5$,

(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^5$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,

(6) $-U^1-SO_3-H$ ou $-U^1-S(O)_tY^5$,

(7) $-U^1-halo$,

(8) $-U^1-ciano$,

(9) $-U^1-nitro$,

(10) $-U^1-NY^2Y^3$,

(11) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$,

(12) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-Y^1$,

(13) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$,

(14) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-NY^2Y^3$,

(15) $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$,

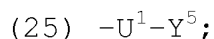
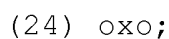
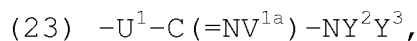
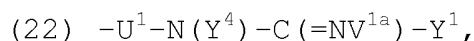
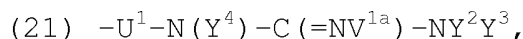
(16) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$,

(17) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$,

(18) $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$,

(19) $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$,

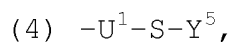
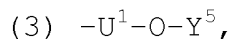
(20) $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$,



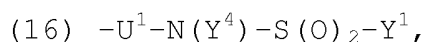
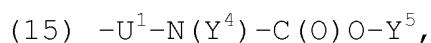
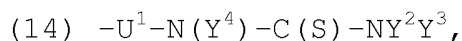
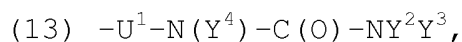
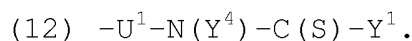
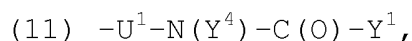
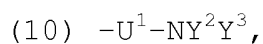
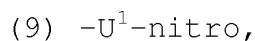
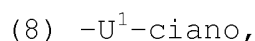
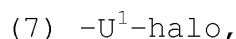
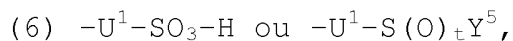
o radical Z^{1f} , em cada caso, representa um grupo seleccionado independentemente entre

(1) cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, facultativamente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários grupos (2) a (25) do radical Z^{1f} ;

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo;



(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^5$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,



- (17) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$,
- (18) $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$,
- (19) $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$
- (20) $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$,
- (21) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$,
- (22) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$,
- (23) $-U^1-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$,
- (24) oxo;
- (25) $-U^1-Y^5$;

o radical V^{1a} é seleccionado independentemente entre hidrogénio, alquilo, $-CN$, $-C(O)Y^1$, $-S(O)_2Y^5$, $S(O)_2NY^2Y^3$; os símbolos Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5

(1) representam independentemente hidrogénio, alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^4 , Z^5 e Z^6 ou

(2) os símbolos Y^2 e Y^3 , considerados em conjunto, podem formar alquilenos ou alcenilenos, completando um anel, saturado ou insaturado, com 3 a 8 membros, considerados em conjunto com os átomos aos quais se encontram ligados ou

(4) os símbolos Y^2 e Y^3 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo $-N=CY^6Y^7$, em que cada um dos símbolos Y^6 e Y^7 representa independentemente H ou alquilo e os radicais Z^4 , Z^5 e Z^6 são substituintes facultativos seleccionados, em cada caso, independentemente entre

- (1) H

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo;

(3) $-U^1-O-Y^{5a}$,

(4) $-U^1-S-Y^{5a}$,

(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^{5a}$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,

(6) $-U^1-SO_3-H$ ou $-U^1-S(O)_tY^{5a}$,

(7) $-U^1-halo$,

(8) $-U^1-ciano$,

(9) $-U^1-nitro$,

(10) $-U^1-NY^{2a}Y^{3a}$,

(11) $U^1-N(Y^{4a})-C(O)-Y^{1a}$,

(12) $U^1-N(Y^{4a})-C(S)-Y^{1a}$,

(13) $-U^1-N(Y^{4a})-C(O)-NY^{2a}Y^{3a}$,

(14) $-U^1-N(Y^{4a})-C(S)-NY^{2a}Y^{3a}$,

(15) $U^1-N(Y^{4a})-C(O)O-Y^{5a}$,

(16) $-U^1-N(Y^{4a})-S(O)_2-Y^{1a}$,

(17) $-U^1-N(Y^{4a})-S(O)_2-NY^{2a}Y^{3a}$,

(18) $-U^1-C(O)NY^{2a}Y^{3a}$,

(19) $-U^1-OC(O)-NY^{2a}Y^{3a}$,

(20) $-U^1-S(O)_2-N(Y^{4a})-Y^{1a}$,

(21) $-U^1-N(Y^{4a})-C(=NV^{1b})-NY^{2a}Y^{3a}$,

(22) $-U^1-N(Y^{4a})-C(=NV^{1b})-Y^{1a}$,

(23) $-U^1-C(=NV^{1b})-NY^{2a}Y^{3a}$,

(24) oxo;

(25) $-U^1-Y^{5a}$;

o radical V^{1b} é seleccionado independentemente entre hidrogénio, alquilo, $-CN$, $-C(O)Y^{1a}$, $-S(O)_2Y^{5a}$, $S(O)NY^{2a}Y^{3a}$; os símbolos Y^{1a} , Y^{2a} , Y^{3a} , Y^{4a} e Y^{5a}

(1) representam independentemente hidrogénio, alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo;

o símbolo U^1 representa independentemente

- (1) uma ligação simples,
- (2) alquileno,
- (3) alcenileno ou
- (4) alcinileno.

3. Composto de acordo com uma das reivindicações 1 e 2, em que

os símbolos R^3 e R^4 representam independentemente

- (a) hidrogénio,
- (b) alquilo, haloalquilo, (hidroxi)-alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

(c) $-NR^{12}R^{13}$ ou

(d) os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} .

4. Composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, em que

o símbolo R^6 representa

(a) alquilo, alcenilo, alcinilo, os quais são substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1f} ; arilo, heteroarilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(b) $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$.

5. Composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, em que

o símbolo R^{7a} representa um grupo seleccionado independentemente entre

(a) hidrogénio ou

(b) alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1c} , Z^{2c} e Z^{3c} .

6. Composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, em que

os símbolos R^3 e R^4 representam independentemente hidrogénio, alquilo, haloalquilo, (hidroxi)-alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ; $-NR^{12}R^{13}$; ou,

em alternativa, os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 6 membros seleccionado entre piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo e azetidínilo; que pode ser facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

o símbolo R^6 representa

(a) alquilo, que é substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1f} ; arilo, heteroarilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(b) $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$.

7. Composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, em que

o símbolo R^1 representa hidrogénio, metilo, etilo, propilo, i-propilo, prop-2-enilo, prop-1-enilo e

o símbolo R^2 representa hidrogénio, metilo, trifluorometilo e fenilo.

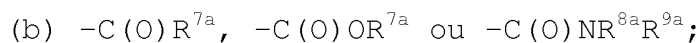
8. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

o símbolo R^1 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio e alquilo (C_1-C_3);

o símbolo R^6 representa

(a) alquilo, alcenilo, alcinilo, os quais podem ser substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1f} ; cicloalquilo, heterociclo, arilo,

heteroarilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou



os radicais Z^{1a-1e} , Z^{2a-2e} e Z^{3a-3e} são substituintes facultativos e são, em cada caso, seleccionados entre $-W^1-V^1$; $-W^2-V^2$; $-W^3-V^3$; $-W^4-V^4$; $-W^5-V^5$;

em que os radicais W^{1-5} são seleccionados independentemente entre

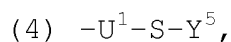
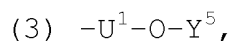
(1) uma ligação

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo ou

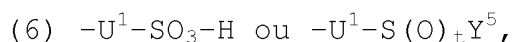
em que os radicais V^{1-5} são seleccionados independentemente entre

(1) H

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários grupos (3) a (28) dos radicais V^{1-5} ;



(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^5$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,



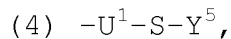
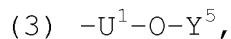
- (7) $-U^1\text{-halo,}$
- (8) $-U^1\text{-ciano,}$
- (9) $-U^1\text{-nitro,}$
- (10) $-U^1\text{-NY}^2Y^3,$
- (11) $U^1\text{-N}(Y^4)\text{-C(O)-Y}^1,$
- (12) $-U^1\text{-N}(Y^4)\text{-C(S)-Y}^1,$
- (13) $-U^1\text{-N}(Y^4)\text{-C(O)-NY}^2Y^3,$
- (14) $-U^1\text{-N}(Y^4)\text{-C(O)-C(O)-NY}^2Y^3,$
- (15) $-U^1\text{-N}(Y^4)\text{-C(O)-C(O)-OY}^5,$
- (16) $-U^1\text{-N}(Y^4)\text{-C(S)-NY}^2Y^3,$
- (17) $-U^1\text{-N}(Y^4)\text{-C(O)O-Y}^5,$
- (18) $-U^1\text{-N}(Y^4)\text{-S(O)}_2\text{-Y}^1,$
- (19) $-U^1\text{-N}(Y^4)\text{-S(O)}_2\text{-NY}^2Y^3,$
- (20) $-U^1\text{-C(O)-NY}^2Y^3,$
- (21) $-U^1\text{-OC(O)-NY}^2Y^3,$
- (22) $-U^1\text{-OC(O)-OY}^5,$
- (23) $-U^1\text{-S(O)}_2\text{-N}(Y^4)\text{-Y}^1,$
- (24) $-U^1\text{-N}(Y^4)\text{-C(=NV}^{1a})\text{-NY}^2Y^3,$
- (25) $-U^1\text{-N}(Y^4)\text{-C(=NV}^{1a})\text{-Y}^1,$
- (26) $-U^1\text{-C(=NV}^{1a})\text{-NY}^2Y^3,$
- (27) **oxo;**
- (28) $-U^1\text{-Y}^5;$

o radical Z^{1f} , em cada caso, é seleccionado independentemente entre

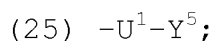
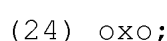
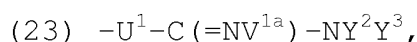
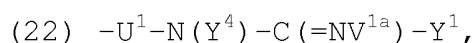
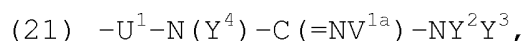
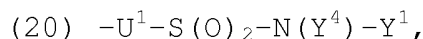
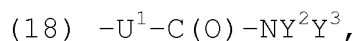
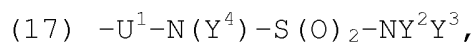
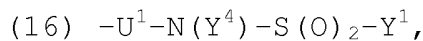
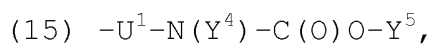
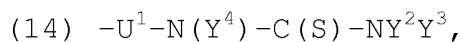
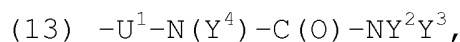
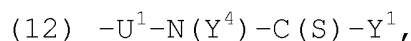
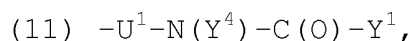
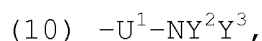
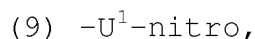
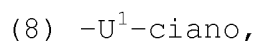
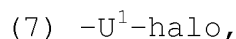
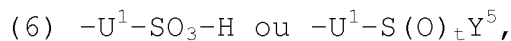
(1) cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, facultativamente substituído, consoante a valência o permita, com os grupos (2) a (25);

(2) alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo,

arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo;



(5) $-U^1-C(O)_t-H$, $-U^1-C(O)_t-Y^5$, em que o símbolo t representa 1 ou 2,



o radical V^{1a} é seleccionado independentemente entre hidrogénio, alquilo, $-CN$, $-C(O)Y^1$, $-C(O)NY^2Y^3$, $-S(O)_2Y^5$, $S(O)_2NY^2Y^3$;

os símbolos Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5

(1) representam independentemente hidrogénio, alquilo, (hidroxi)-alquilo, (alcoxi)-alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^4 , Z^5 e Z^6 ou

(2) os símbolos Y^2 e Y^3 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^4 , Z^5 e Z^6 ou

(4) os símbolos Y^2 e Y^3 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo $-N=CY^6Y^7$, em que cada um dos símbolos Y^6 e Y^7 representa independentemente H ou alquilo.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que os símbolos R^3 e R^4 representam independentemente

(a) hidrogénio,

(b) alquilo, haloalquilo, (hidroxi)-alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

(c) $-NR^{12}R^{13}$ ou

(d) os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 8 membros facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{1b} .

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que o símbolo R^6 representa

(a) alquilo, alcenilo, alcinilo, os quais são substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1f} ; arilo, heteroarilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(b) $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que o símbolo R^{7a} representa um grupo seleccionado independentemente entre

(a) hidrogénio ou

(b) alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, (aril)-alquilo, heterociclo, (heterociclo)-alquilo, heteroarilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1c} , Z^{2c} e Z^{3c} .

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que os radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} são substituintes facultativos e são seleccionados independentemente entre alquilo, heteroarilo, $-OH$, $-O-Y^5$, $-U^1-NY^2Y^3$, $-C(O)_tH$, $-C(O)_tY^5$; o radical Z^{1c} representa

(a) $-OH$, $-OY^5$ ou

(b) arilo facultativamente substituído com $-OH$ ou $-OY^5$;

os radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} são substituintes facultativos e são seleccionados independentemente entre

(a) ciano, halo, $-OH$, $-OY^5$, $-U^1-NY^2Y^3$, $-C(O)_tH$, $-C(O)_tY$, $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$, $-S(O)_tY^5$;

(b) alquilo ou alcoxi, facultativamente substituídos com um ou vários grupos ciano, halo, $-OH$, $-OY^5$, $-U^1-NY^2Y^3$, $-C(O)_tH$, $-C(O)_tY^1$, $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$, $-OC(O)-NY^2Y^3$, $OC(O)-OY^5$, $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$, $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$, $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$, $-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$, $-N(Y^4)-C(O)-C(O)-NY^2Y^3$, $-N(Y^4)-C(O)-C(O)-OY^5$, $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$, $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$, $-S(O)_tY$, $-U^1$ -heteroarilo ou U^1 -heterociclo, em que os grupos heteroarilo e heterociclo são substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários grupos (3) a (28) dos radicais V^{1-5} .

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, em que o símbolo R^3 representa hidrogénio;

o símbolo R^4 representa alquilo, haloalquilo, (hidroxi)-alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, (heterociclo)-alquilo, (aril)-alquilo ou (heteroaril)-alquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

em alternativa, os símbolos R^3 e R^4 , considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterocíclico com 3 a 6 membros, seleccionado entre piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo e azetidínio; que é facultativa e independentemente substituído, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

o símbolo R^6 representa

(a) alcinilo facultativamente substituído com Z^{1d} , em que o radical Z^{1d} é um grupo arilo que pode ainda ser substituído independentemente com um ou vários grupos ciano, halo, $-OH$, $-OY$, $-U^1-NY^2Y^3$, $-C(O)_tH$, $-C(O)_tY$ ou $-S(O)_tY$ ou

(b) arilo substituído facultativa e independentemente, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ;

(c) heteroarilo substituído facultativa e independentemente, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} ou

(d) $-C(O)OR^{7a}$ ou $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$;

em que

o símbolo U^1 representa uma ligação ou um grupo alquilenos.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, em que o símbolo R^1 representa alquilo e o símbolo R^2 representa hidrogénio.

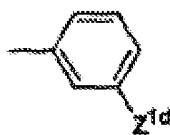
15. Composto de acordo com uma das reivindicações 1 e 2, em que

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre

(a) hidrogénio ou

(b) alquilo, alcenilo, alcinilo e haloalquilo, os quais podem ser facultativa e independentemente substituídos, consoante a valência o permita, com um ou vários radicais Z^{1b} , Z^{2b} e Z^{3b} ;

o símbolo R^6 representa



o qual pode ser ainda substituído com um ou vários radicais Z^{1d} , Z^{2d} e Z^{3d} .

16. Composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 14, em que o símbolo R^5 representa $-NR^3R^4$.

17. Composição farmacêutica que compreende (a) pelo menos um composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 16, ou um seu sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável, e (b) um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, utilizável em terapêutica.

19. Composto de acordo com a reivindicação 18, utilizável para o tratamento de artrite reumatóide, asma, doença inflamatória do intestino, doença pulmonar obstrutiva crónica ou psoríase.

20. Composto de acordo com a reivindicação 18, utilizável para o tratamento de cancro.

Lisboa, 15/06/2010

FIG. 1

